

**ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ  
КРОВІ ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ  
СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СПОЛУЧЕНИМ З  
ОСТЕОПОРОЗОМ****К.В.Гарник***Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л.Шупіка***Вступ**

Останнім часом все більшу увагу дослідників поряд з хворобами вірусного генезу (хронічні вірусні гепатити В та С), а також алкогольними ураженнями печінки привертає патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу - неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [3]. Виходячи концепції "другого поштовху", для розвитку НАСГ, крім ожиріння печінки (тобто "першого поштовху"), для виникнення стеатогепатиту необхідні конкретні ендо- чи екзогенні фактори, які сприяють подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки, що викликають оксидантний стрес та сприяють підвищенню продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНП $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6 та інші [8,9,11]. Таким патогенним чинником при стеатогепатиті може бути остеопороз (ОП) [7,10,12,13]. Остеопороз є одним з найбільш поширених метаболічних захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекτονіки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів [5]. В останні десятиріччя дана проблема набула особливого значення внаслідок постаріння населення, збільшення кількості людей літнього й старечого віку, зміни способу життя (гіподинамія) [6]. Вивчення особливостей патогенезу такої сполученої патології як НАСГ та ОП є вкрай важливим. В наших попередніх роботах доведено роль імунологічних зсувів, зокрема порушень клітинної ланки імунітету та імунокомплекс-

них реакцій, в розвитку та прогресуванні НАСГ, сполученого з ОП [1,2]. Тому вважаємо доцільним продовжити дослідження в цьому напрямку і вивчити цитокіновий профіль крові при даній коморбідній патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національній медичній академії після дипломної освіти ім. П.Л.Шупика та є фрагментом теми НДР "Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація" (№ держреєстрації 0103U006468).

**Метою** роботи було вивчення рівню прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$  та протизапального ІЛ-4 у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП.

#### Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 42 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв [12]. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-HCV за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження.

Всім хворим призначали терапія гепатопротекторами (карсил, силібор) без використання імуноактивних препаратів. Водночас хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МЕ) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження у хворих обох груп вивчали динаміку рівню прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та протизапального (ІЛ-4) за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ "Прогеіновий контур" - ProCon (РФ - Санкт-Петербург): ProCon ІЛ-1 $\beta$ , ProCon TNF $\alpha$  та ProCon ІЛ-4.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+

MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows<sup>XP</sup> professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [4].

#### Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення лікування у всіх обстежених хворих з діагнозом НАСГ, сполучений з ОП, як в основній групі, так і в групі зіставлення мала місце загальна м'язова слабкість, нездужання, підвищена фізична стомлюваність. Переважна більшість пацієнтів скаржилися на біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках. Часто відмічали пацієнти посилення болю під час фізичного навантаження, зміні погоди. Одночасно у обстежених хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлені порушення цитокінового профілю крові (табл.), що характеризувалися вираженим підвищенням рівня прозапальних цитокінів та менш суттєвим протизапальних, що свідчило про переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Таблиця

**Цитокіновий статус хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, в динаміці лікування (M $\pm$ m)**

Показники	Норма	До початку лікування	Після завершення лікування
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,7	48,2 $\pm$ 1,9***	37,6 $\pm$ 1,2**
ФНП $\alpha$ , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	73,4 $\pm$ 3,2***	57,2 $\pm$ 2,1**
ІЛ-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	66,8 $\pm$ 2,1*	56,4 $\pm$ 1,3*
ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,72 $\pm$ 0,04***	0,67 $\pm$ 0,03**
ФНП $\alpha$ /ІЛ-4	0,84 $\pm$ 0,04	1,1 $\pm$ 0,03**	1,01 $\pm$ 0,03*

**Примітка:** вірогідність різниці стосовно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001.

Дійсно, з таблиці видно, що концентрація прозапальних ЦК була суттєво вище за норму: ІЛ-1 $\beta$  - в середньому в 2,56

рази ( $P < 0,001$ ) і складала  $48,2 \pm 1,9$  пг/мл, ФНПа - в 1,85 рази ( $P < 0,001$ ), дорівнюючи  $73,4 \pm 3,2$  пг/мл. При цьому концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 також була вище показника норми, але менш суттєво - в середньому в 1,42 рази ( $P < 0,05$ ) і становила  $66,8 \pm 2,1$  пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ФНПа) та протизапального (ІЛ-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 відносно норми склала в 1,8 рази ( $P < 0,001$ ), ФНПа/ІЛ-4 - в 1,3 раз ( $P < 0,01$ ). Таким чином, у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, до початку лікування відмічено суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення лікування хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, було встановлено певний позитивний вплив загальноприйнятої терапії на цитокиновий профіль крові обстежених пацієнтів. Так, в цей період обстеження показники цитокинового профілю мали тенденцію до зниження, але вірогідно відрізнялися від норми. Рівень ІЛ-1 $\beta$  в хворих знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,28 рази, однак залишався у 2 рази вище норми ( $P < 0,01$ ) і дорівнював  $37,6 \pm 1,2$  пг/мл. Концентрація ФНПа знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,3 рази, залишаючись вище норми в 1,44 рази ( $P < 0,01$ ). Вміст ІЛ-4 також зазнав певних позитивних змін: він зменшився в середньому в 1,18 рази до  $56,4 \pm 1,3$  пг/мл, що було в 1,2 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ). При цьому під впливом проведеного лікування індекс ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 знизився в середньому в 1,1 рази, але залишався в 1,68 рази вище норми ( $P < 0,01$ ). Кратність різниці значення ФНПа/ІЛ-4 стосовно норми на момент завершення лікування становила 1,2 рази ( $P < 0,05$ ).

В клінічному плані після проведення загальноприйнятого лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підребір'ї, гіркота у роті.

Таким чином, застосування загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, не забезпечує відновлення у

них імунологічного гомеостазу, а саме нормалізацію цитокинового профілю крові. Виходячи з цього, з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією, можна вважати патогенетично доцільним включення в терапевтичний комплекс імуноактивних препаратів, спрямованих на ліквідацію порушень імунітету.

#### Висновки

1. До початку проведення лікування переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з ОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди (метеозалежність). Часто у цих хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

2. У хворих з НАСГ, сполучений з ОП, до початку проведення лікування відмічалися виражені порушення з боку імунологічних показників, а саме суттєве підвищення рівня прозапальних цитокинів: ІЛ-1 $\beta$  в 2,56 рази, ФНПа в 1,85 рази, та менш значне - в 1,42 рази протизапального ІЛ-4, тому індекси ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 та ФНПа/ІЛ-4 були вірогідно більшими за норму в 1,8 рази та 1,3 рази відповідно.

3. В клінічному плані після проведення загальноприйнятого лікування також відмічалась певна позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підребір'ї, гіркота у роті.

4. Застосування лише загальноприйнятих засобів терапії НАСГ, поєднаного з ОП, має низьку ефективність з точки зору корекції імунних порушень, оскільки не забезпечує нормалізацію цитокинового профілю.

5. В подальших роботах, вважаємо доцільним вивчити стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП.

## Література

1. Гарник К.В. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом// Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вип. 3-4 (78-79). - С. 73-79.
2. Гарник К.В. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом// Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2008. - Вип. 5-6 (86-87). - С. 137-144.
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів// Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - №2. - С. 53 - 85.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
5. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов// Руководство по остеопорозу. - М.: Бином, 2003. - С. 10-53.
6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под.ред. Н.А.Коржа и соавт. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.
7. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза// Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 12-18.
8. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение// Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 6 (20). - С. 25 - 27.
9. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение//Здоров'я України. - 2004. - №18 (103). - С. 20 - 21.

10. Сухарський Т.В., Шмалько В.В., Крицький І.О. Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюванні печінки// Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 2. - С. 8-10.
11. Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита// Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.
12. Sanchez A.J., Aranda-Michel J. Liver disease and osteoporosis// Nutr.Clin.Pract. - 2006.- № 21(3). - P. 273-278.
13. Van Daele P.L., Pots H.A. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases// Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2000. - № 144(10). - P. 462-467.

## Резюме

**Гарник К.В.** Особливості цитокінового профілю крові хворих з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з остеопорозом.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з остеопорозом, має місце значне підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП $\alpha$  і ІЛ-2 на тлі помірного підвищення ІЛ-4. Загальноприйнята терапія у цих хворих не забезпечує повноцінного відновлення цитокінового профілю крові.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, патогенез, цитокіни.

## Резюме

**Гарник К.В.** Особенности цитокинового профиля крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, сполученим з остеопорозом.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), комбинированным с остеопорозом, имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНП $\alpha$  и ИЛ-2 на фоне умеренного повышения ИЛ-4. Общепринятая терапия у этих больных не обеспечивает полноценного восстановления цитокинового профиля крови.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, патогенез, цитокины.

## Summary

**Granik K.V.** Peculiarities of cytokines profile of blood at the patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis.

The patients with the chronic unalcoholic steatohepatitis (UASH), with the osteoporosis have considerable decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF $\alpha$  and IL-2 on a background moderate rise IL-4. The generally accepted therapy at these patients does not provide valuable renewal of cytokines profile of blood.

**Key words:** chronic nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, pathogenesis, cytokines.