

**ІНТЕРФЕРОНОВИЙ СТАТУС КРОВІ ХВОРИХ НА  
НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ,  
СПОЛУЧЕНИЙ З ОСТЕОПОРОЗОМ****К.В.Гарник***Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л.Шупіка***Вступ**

На тлі зростання захворюваності на хронічну патологію травної системи, все частіше увагу дослідників привертає патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу - неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [11]. Згідно існуючої концепції "другого поштовху", для розвитку НАСГ, крім ожиріння печінки - стеатозу печінки (тобто "першого поштовху"), для виникнення стеатогепатиту необхідні певні фактори екзо- або ендогенного характеру, які сприяють подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки [8,10]. Одним з патогенних чинників в літературі часто згадується остеопороз (ОП) [7,9,12,14], який є одним з найбільш поширених метаболічних захворювання скелета та характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів [6,13]. Отже, вивчення особливостей патогенезу такої сполученої патології як НАСГ та ОП є вкрай важливим.

Відомо, що суттєву роль у патогенезі хронічних захворювань ГБС відіграють порушення в імунній системі організму людини [3]. Інтерферони (ІФН) відносяться до регуляторних цитокінів, що забезпечують взаємодію між різними видами та популяціями імунскомпетентних клітин, зокрема володіють імуномодуючими властивостями. До основних ефектів ІФН належить активація Т-лімфоцитів, фагоцитозу, стимуляція продукції в них вільних форм кисню, що підвищує цитотоксичність клітин. При патологічних запальних процесах інтерферонпро-

дукуюча здібність лімфоцитів знижується, але порушення цілісності системи ІФН можуть відбуватися не тільки на рівні продукції, але й індукції ІФН. Неповноцінне функціонування системи ІФН призводить до поглиблення імунодефіцитного стану, що в патогенетичному плані сприяє тривалому перебігу хвороби [3]. В наших попередніх роботах доведено роль імунологічних зсувів, зокрема дисбалансу цитокинового профілю крові та імунокомплексних реакцій, в розвитку та прогресуванні НАСГ, сполученого з ОП [1,2]. При цьому в літературі майже не зустрічається досліджень, присвячених порушенням функціонування системи інтерферону у пацієнтів з даною коморбідною патологією. Тому вважаємо доцільним вивчити стан системи інтерферону крові у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національної медичної 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 стану системи інтерферону у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, в динаміці загальноприйнятого лікування.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 42 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв [6]. 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.

Додатково, хворим, які були під наглядом, проводили дослідження показників системи інтерферону мікрометодом [5], при цьому оцінювали наступні параметри: концентрацію сироваткового ІФН (СІФ) та здібність лімфоцитів периферичної крові синтезувати  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном (ФГА). Активність ІФН виражали у міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл). Дослідження інтерферонового статусу були проведені на лабораторному обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою тест-систем виробництва НПО "Диагностические системы" (РФ - Н. Новгород) відповідно до рекомендацій виробника.

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 Windowsxp 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, 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, зміни погоди. Одночасно у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, 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 встановлено порушення інтерферонового статусу крові (табл.), яке характеризувалося зниженням активності інтерфероногенезу в цілому.

Показники системи інтерферону у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Термін спостереження	
		До лікування	Після лікування
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	0,97±0,04**	2,04±0,12*
α-ІФН, МО/мл	320±10,43	167,5±8,7***	235,4±9,2*
γ-ІФН, МО/мл	48,0±3,08	23,2±1,5**	32,6±1,7*

Примітка: в табл. вірогідність різниці вчислено відносно до показника норми: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $< 0,01$ ; \*\*\* -  $< 0,001$ .

Як видно з таблиці, активність СІФ у пацієнтів з НАСГ, сполученим з ОП, до початку проведення лікувальних заходів була зниженою у переважній більшості пацієнтів у середньому в 2,9 рази (при нормі  $2,85 \pm ME$ /мл;  $P < 0,01$ ), складаючи  $0,97 \pm 0,04$  МО/мл. Водночас у обстежених хворих вміст  $\alpha$ -ІФН у крові був в 1,9 рази нижче норми (при нормі  $320 \pm 10,43$  МО/мл;  $P < 0,001$ ) і дорівнював  $167,5 \pm 8,7$  МО/мл. При цьому рівень  $\gamma$ -ІФН також був знижений відносно норми в середньому в 2,1 рази (при нормі  $48,0 \pm 3,08$  МО/мл;  $P < 0,01$ ) та сягав  $23,2 \pm 1,5$  МО/мл. Таким чином, у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, до початку лікування відмічено суттєве падіння активності системи інтерферону.

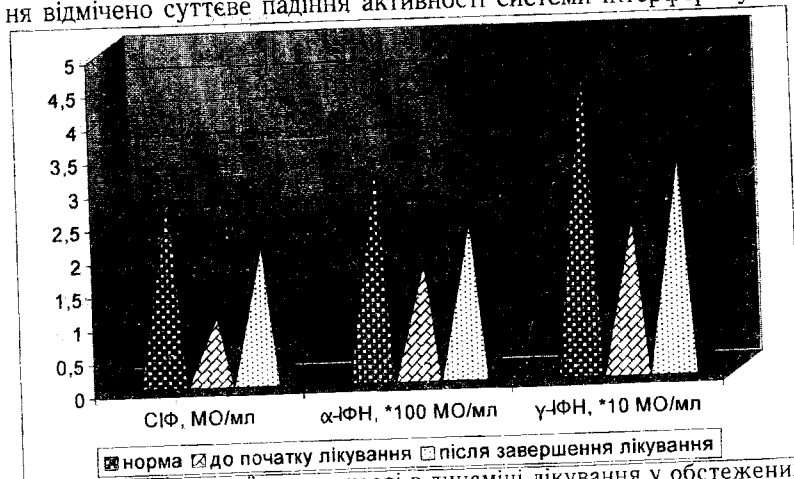


Рис. Інтерфероновий статус крові в динаміці лікування у обстежених хворих.

При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення лікування хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, було встановлено позитивний вплив загальноприйнятої терапії на інтерфероновий статус крові, але повноцінного відновлення активності інтерферогенезу не відбулось (див.табл.).

Дійсно, після завершення лікування загальноприйнятими засобами активність СІФ залишалась в 1,4 раз менше норми ( $P < 0,05$ ) і складала  $2,04 \pm 0,12$  МО/мл, при цьому кратність зростання її становила 2,1 рази ( $P < 0,05$ ). Концентрація  $\alpha$ -ІФН підвищилась відносно початкового значення в середньому в 1,4 рази до  $235,4 \pm 9,2$  МО/мл, але залишалась менше норми в 1,35 рази ( $P < 0,05$ ). При цьому вміст  $\gamma$ -ІФН в цей період обстеження також залишався на низькому рівні і складав  $32,6 \pm 1,7$  МО/мл, що було в 1,5 рази менше норми ( $P < 0,05$ ) (див. рис.). Отже, після завершення лікування у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, які отримували загальноприйнятую терапію, вивчені показники інтерферонового статусу залишались вірогідно від'ємними від норми.

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 підребр'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 показників системи інтерферону. Виходячи з цього, з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з даною кобморбідною 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 попе-

рековому 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 більшості пацієнтів з НАСГ, сполучений з ОП, до початку проведення лікування відмічались виражені порушення з боку імунологічних показників, а саме зменшення активності СІФ в 2,9 рази та зниження концентрації  $\alpha$ -ІНФ у крові в 1,9 рази і  $\gamma$ -ІНФ - в 2,1 рази.

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 підребер'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 нормалізації показників системи інтерферону.

5. В подальших роботах, вважаємо доцільним вивчити динаміку показників системи інтерферону у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, при застосуванні імуноактивних препаратів, наприклад галавіту.

### Література

1. Гарник К.В. Концентрація циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом / К.В. Гарник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2008. - Вип. 5-6 (86-87). - С. 137-144.

2. Гарник К.В. Особливості цитокінового профілю крові хворих з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з остеопорозом / К.В. Гарник // Проблеми екологічної та ме-

дичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 1-2 (88-89). - С. 203-209.

3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И.Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.

4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

5. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В.Дзюблик, Л.Д.Кривоухатская, Е.П.Трофименко [и др.] // Лабораторная диагностика. - 2001. - №1. - С. 34-37.

6. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / под.ред. Н.А.Коржа. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

7. Пасиешвили Л.М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л.М.Пасиешвили, Л.Н.Бобро // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 12-18.

8. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение / Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерол. - 2004. - № 6 (20). - С. 25-27.

9. Сухарський Т.В. Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюванні печінки / Т.В.Сухарський, В.В.Шмалько, І.О.Крицький // Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 2. - С. 8-10.

10. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д.Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В.Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.

11. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.

12. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J.Sanchez, J.Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. - 2006. - № 21(3). - P.273-278.

13. *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases* / J.A.Kanis, N.Burlet, C.Cooper [e.a.] // *TIRE-A-PART*. - 2008. - Vol. 19. - P.399-428

14. *van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases* / P.L.van Daele, H.A. Pols // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* - 2000. - № 144(10). - P. 462-467.

#### Резюме

**Гарник К.В.** *Интерфероновий статус крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом.*

У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з остеопорозом, відмічається дисбаланс в системі інтерферону (ІФН), що характеризується суттєвим зменшення активності сироваткового ІФН і концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у крові. Загальноприйнята терапія у цих хворих не забезпечує досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії захворювання і нормалізації інтерферонового статусу.

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

#### Резюме

**Гарник К.В.** *Интерфероновый статус крови у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом.*

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с остеопорозом, отмечается дисбаланс в системе интерферона (ИФН), который характеризуется уменьшением активности сывороточного ИФН и концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в крови. Использование общепринятой терапии у этих больных не обеспечивает достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии и нормализации интерферонового статуса.

**Ключовые слова:** неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, патогенез, интерфероны.

#### Summary

**Granik K.V.** *The interferon status of blood at the patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis.*

The patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) combined with the osteoporosis have imbalances in the interferon (INF) status, which characterized decreasing of activity serum INF and concentration  $\alpha$ - and  $\gamma$ -INF. Therapy by general measures this patients can't promote to the clinico- biochemical remission of the disease and normalization the indexes of interferon status.

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

**Рецензент:** д.мед.н., проф. В.М.Фролов

УДК 612.01+616.36-022.441.31

## ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ ЕТМОЇДИТ

Т.Ю.Запорожець

Луганський державний медичний університет

#### Вступ

У теперішній час хронічний поліпозний етмоїдит (ХПЕ) розглядається як поліетіологічне захворювання, в патогенезі якого приймають участь імунологічні, біохімічні, мікробіологічні, генетичні та морфологічні ланцюги гомеостазу та функціональні зсуви вегетативної нервової системи [7]. Серед найбільш розповсюджених причин появи поліпозних синуситів виділені - наявність алергічної схильності, хронічне запалення пазух носу, порушення їх архітекτονіки та аеродинаміки [7, 9, 12]. За даними багатьох авторів [1, 7, 12] розвиток поліпозу навколоносових пазух, ХПЕ, пов'язаний із хронічним запаленням слизових оболонок носу при спадковій схильності до алергії (атопії). Стартовими механізмами захисної реакції із ушкоджуючою дією антигенів, зокрема вірусів, бактерій та їх токсинів, є презентація їх антиген-презентуючим клітинам [8].

Останнім часом відбувається негативна тенденція до хронізації, затяжному перебігу та рецидивуванню запальних хвороб навколоносових пазух, яке обумовлено проблемою не своєчасного діагнозу. Необґрунтоване призначення антибіотиків та повторні оперативні втручання викликають розвиток вторинного імунодефіциту [1, 2].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконувались відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та є фрагментом теми НДР "Клініко-імунологічна характеристика та оптимізація лікування хворих на поліпозний етмоїдит" (№ держреєстрації 0109U000376).

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація