

ІНТЕРФЕРОНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Т.О. Єлізарова

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика (Київ)*

Вступ

Актуальність проблеми неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) стеатозу визначається значним розповсюдженням цієї патології у сучасних умовах, особливо серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, що обумовлено негативним впливом на паренхіму печінки екологічно шкідливих речовин, вельми частим вживанням лікарських препаратів внаслідок подальшого погіршення загального рівня здоров'я населення, зловживання алкогольними напоями тощо [6, 7, 9, 11, 12, 16-19]. Вважають, що на сьогодні НАСГ - це друге по частоті зустрічання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного генезу [1, 7]. Відомо, що в патогенетичному плані загальними рисами багатьох хронічних хвороб внутрішніх органів є порушення імунологічного гомеостазу, а також розлади з боку системи інтерферону (СІ) [3, 4, 15].

СІ в теперішній час надається важливе значення у оптимізації процесів гомеостазу організму [3]. Вказана обставина обумовлює всю більшу увагу дослідників та науковців до аналізу змін з боку інтерферонового статусу організму при різноманітній хронічній патології, в тому числі при хронічних дифузних захворюваннях печінки [14, 15]. В той же час практично відсутні повідомлення стосовно стану СІ у хворих на НАСГ. У зв'язку з цим було доцільним вивчити дану проблему.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. Шупика і являє собою фрагмент теми НДР "Імму-

нопатогенез неалкогольного стеатогепатиту, імунокорекція та імунореабілітація хворих" (№ держреєстрації 0110U005265).

Метою роботи була оцінка інтерферонового статусу крові (ІСК) в хворих на НАСГ.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 68 хворих на НАСГ, з них 36 жінок (52,9%) та 32 чоловіка (47,1%). Діагноз НАСГ виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження, спрямованих на вивчення функціональних проб печінки та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини [10], що в цілому відповідало вимогам Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". При цьому усі обстежені хворі, які знаходилися під наглядом, були обов'язково двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D. При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, ці хворі були виключені з подальшого обстеження. До дослідження також не включали хворих з наявністю в анамнезі зловживання алкогольними напоями, навіть якщо вони не знаходилися на обліку у лікаря-нарколога та пацієнтів з досвідом застосування наркотичних речовин у будь-якому вигляді. Пацієнти, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйнятту терапію, у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.), а саме дієтичне харчування та гепатопротектори рослинного походження (карсіл або силібор), есенціальні фосфоліпіди (ессенціале Н), без використання імуноактивних препаратів.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), ак-

тивності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГТП); тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження для реалізації мети дослідження у хворих, що були під наглядом, вивчали активність сироваткового інтерферону (СІФ) та концентрацію α -ІФН і γ -ІФН у крові методом ІФА з використанням сертифікованих в Україні реагентів виробництва НПО "Диагностические системы" (РФ - Н.Новгород) [2].

Отримані цифрові дані обробляли математично за допомогою стандартних пакетів прикладних програм (Microsoft® Windowsxp Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональному комп'ютері Intel Core Duo 2,0 GHz, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях.

Отримані дані та їх обговорення

На момент загострення хронічного патологічного процесу у хворих на НАСГ більшість обстежених осіб з'являла скарги на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, зниження апетиту та працездатності, низький емоційний тонус, нестійкість настрою, підвищену емоційну лабільність, наявність дискомфорту у правому підребер'ї, досить часто (майже у третини хворих), скаржилися також на гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у хворих на НАСГ відмічалася наявність субіктеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації. За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини у хворих на НАСГ було встановлено збільшення розмірів печінки, зміни ехощільності паренхіми печінки та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу печінки.

Біохімічні показники, що віддзеркалюють функціональний стан печінки, характеризувалися в обстежених хворих

на НАСГ помірною гіпербілірубінемією (в межах 27,5-36,8 мкмоль/л), підвищенням вмісту у сироватці крові фракції зв'язаного білірубіну (від 6,9 до 16,8 мкмоль/л), гіпертрансфераземією у вигляді збільшення активності АлАТ в межах (1,1-2,12) ммоль/г-л та АсАт до (0,85-1,92) ммоль/г-л, підвищенням показника тимолової проби (в межах 5,8-8,9 од.). У 28 хворих (41,1%) відмічалася також помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ЛФ та ГТП.

При проведенні дослідження ІСК хворих на НАСГ до початку лікування - в період загострення або нестійкої ремісії патологічного процесу у печінці, було встановлено, що у обстежених осіб мали місце різноспрямовані зсуви з боку рівня СІФ, а саме у 7 (10,3%) осіб, що були під наглядом, активність СІФ була підвищена, у 10 (14,7%) пацієнтів - в межах норми та знижена у 51 (75,0%) хворих. Сумарно активність СІФ у сироватці крові хворих на НАСГ до початку лікування була зниженою до $(1,17 \pm 0,04)$ МО/мл при нормі $(2,85 \pm 0,05)$ МО/мл, тобто в 2,44 рази. Стосовно α -ІФН, до початку проведення лікування у 8 (11,8%) пацієнтів рівень α -ІФН був підвищений, у 11 (16,2%) пацієнтів - в межах норми та в решти, тобто у 49 (72,1%) осіб - знижена. В цілому концентрація α -ІФН у хворих на НАСГ складала $(14,9 \pm 0,7)$ пг/мл, що було у середньому в 1,5 рази нижче норми ($P < 0,01$). До початку проведення лікування рівень γ -ІФН у сироватці крові хворих на НАСГ дорівнював $(12,4 \pm 0,9)$ пг/мл, що було менше норми в середньому 1,5 рази ($P < 0,01$) (таблиця).

Таблиця

ІСК у хворих на НАСГ в динаміці загальноприйнятого лікування

Період обстеження	Показники ІСК		
	СІФ, МО/мл	α -ІФН, пг/мл	γ -ІФН, пг/мл
до лікування	$1,17 \pm 0,04^{***}$	$14,9 \pm 0,7^{**}$	$12,4 \pm 0,9^{**}$
після лікування	$1,78 \pm 0,04^{**}$	$18,2 \pm 0,5^*$	$15,6 \pm 0,9^*$
Норма	$2,85 \pm 0,05$	$22,1 \pm 0,9$	$18,7 \pm 0,8$

Примітки: в табл. вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$

Після проведення загальноприйнятого лікування мала місце позитивна динаміка вивчених показників, але їхньої повної нормалізації не відбувалося (таблиця). Так, активність СІФ збільшилася в середньому в 1,52 рази та складала $(1,78 \pm 0,04)$ МО/мл, що, однак, залишалося менш за норму у 1,6 рази. Концентрація α -ІФН в ході лікування із застосуванням загальноприйнятих засобів після завершення лікування підвищилася в середньому в 1,22 рази та складала $(18,2 \pm 0,5)$ пг/мл, що було менш норми в середньому у 1,21 рази ($P < 0,05$). Рівень γ -ІФН збільшився у порівнянні з висхідним рівнем в середньому в 1,26 рази але залишався менш норми у 1,21 рази, складаючи $(15,6 \pm 0,9)$ пг/мл.

Вважаємо, що доцільним є включення до комплексу лікування хворих на ХНХ на тлі Ож сучасних імуноактивних препаратів, з метою нормалізації імунного гомеостазу та підвищення антиінфекційного захисту, що буде сприяти зменшенню ймовірності розвитку в подальшому прогресуванню ХНХ.

Висновки

1. Для хворих на НАСГ на момент загострення хронічної патології печінки в клінічному плані характерна наявність синдрому "правого підребір'я", що проявлявся тяжкістю або болем в правому підребір'ї, диспептичного симптомокомплексу, а також прояви астеничного або астено-невротичного регістрів.

2. При об'єктивному обстеженні у хворих на НАСГ відмічалася наявність субіктеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації.

3. За даними УЗД органів черевної порожнини у хворих на НАСГ було встановлено збільшення розмірів печінки, зміни ехоцильності паренхіми печінки та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу печінки.

4. Біохімічні показники, що віддзеркалюють функціональний стан печінки, характеризувалися в обстежених хворих на НАСГ помірною гіпербілірубінемією (в межах 27,5-36,8 мкмоль/л), підвищенням вмісту у сироватці крові фракції зв'язаного білірубину (від 6,9 до 16,8 мкмоль/л), гіпертрансфера-

земією у вигляді збільшення активності АлАТ в межах (1,1-2,12) ммоль/гЛ та АсАт до (0,85-1,92) ммоль/гЛ, підвищенням показника тимолової проби (в межах 5,8-8,9 од.). У 28 хворих (41,1%) відмічалася також помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ЛФ та ГТП.

5. Для хворих на НАСГ характерна наявність суттєвих зсувів з боку показників системи інтерферону, що характеризується зниженням активності СІФ та зменшенням рівня α -ІФН та γ -ІФН.

6. У осіб, що отримували загальноприйняту терапію на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів, незважаючи на деяку позитивну динаміку, зберігалися порушення у ІСК. Отже, отримані дані свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятих засобів у лікуванні хворих на НАСГ.

7. Вважаємо, що доцільним є включення до комплексу терапії пацієнтів на НАСГ сучасних імуноактивних препаратів, з метою нормалізації імунного гомеостазу та підвищення антиінфекційного захисту.

Література

1. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. - 2003. - № 10. - С. 31-39.
2. Дзюблик И.В. Микрометод определения интерфернового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко // Лабораторная диагностика. - 2001. - № 1. - С. 34-37.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
4. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 368 с.
5. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шупельникова // Болезни органов пищеварения. - 2003. - №2. - С. 41 - 45.

6. Павлов Ч. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения / Ч.Павлов, И. Бакулин // *Врач.* - 2007. - №10. - С. 24-28.

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

8. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші]. - Київ, 2005. - 56 с.

9. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов, Ф.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія.* - 2008. - № 3. - С. 18-24.

10. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / под. ред. Л.Л. Громишевой. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

11. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // *Сучасна гастроентерологія.* - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.

12. Фадеенко Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // *Український терапевтичний журнал.* - 2005. - № 1. - С. 100-106.

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

14. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 1994. - Т. 1. - 194 с.

15. Abbas A.K. Cellular and molecular immunology / A.K. Abbas, A.H. Lichtman. - Philadelphia: Saunders, 2003. - 26 p.

16. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor. - 2005. - Vol. 172. - P. 899 - 905.

17. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // *Sem. Liv. Dis.* - 2001. - Vol. 21. - P. 3-16.

18. Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis - sometimes is more / M. Charlton // *Congress of gastroenterology & Hepatology, 2001.* - P. 283 - 289.

19. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism / P. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // *Hepatol.* - 2000. - P. 57-76.

Резюме

Елізарова Т.О. Інтерфероновий статус хворих на неалкогольний стеатогепатит.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит встановлено наявність змін з боку системи інтерферону, а саме зниження активності сироваткового інтерферону та зменшення рівня α -інтерферону та γ -інтерферону. Застосування загальноприйнятої терапії не оказує достатнього ефекту на динаміку показників системи інтерферону.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, система інтерферону, патогенез.

Резюме

Елізарова Т.А. Інтерфероновий статус больных неалкогольным стеатогепатитом.

У больных неалкогольным стеатогепатитом установлено наличие изменений со стороны системы интерферона: снижение активности сывороточного интерферона и уменьшение концентрации α -интерферона и γ -интерферона. Применение общепринятой терапии не оказывает выраженного эффекта на динамику показателей системы интерферона.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, система интерферона, патогенез.

Summary

Elizarova T.A. Blood interferon status at the patients with nonalcoholic steatohepatitis.

The presence of the expressed changes of system of interferon such as degree activity of serum interferon and level of α -interferon and γ -interferon is characteristic for the patients with nonalcoholic steato hepatitis. Application of the generally accepted therapy does not render the expressed effect on the dynamics of interferon's system.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, interferon system, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терешин