

КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-4, IL-10) У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ПЕРСИСТУЮЧИХ TORCH-ІНФЕКЦІЙ

Р.Б. Чхетіані

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Хронічні токсичні гепатити на сьогодні є поширеним захворюванням, що обумовлено частим вживанням лікарських засобів, які є ксенобіотиками та які метаболізуються у печінці і негативно впливають на її функціональний стан [1-3, 7, 16-18]. Актуальність проблеми токсичних уражень печінки з кожним роком підвищується через збільшення числа осіб, що підлягають впливу токсичних агентів в умовах промислового виробництва й також поширеним застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості [8, 10]. Враховуючи значну актуальність проблеми ХТГ для сучасної медицини, детальне вивчення імунопатогенезу цієї патології представляє не лише науковий інтерес, але має і конкретне практичне використання. В той же час конкретні імунологічні порушення при даній хронічній патології печінки залишаються недостатньо відомими. Виходячи з сучасних положень клінічної імунології, можна вважати, що саме цитокіновий профіль крові (ЦПК) має суттєве значення для загальної характеристики імунопатогенезу більшості хронічних хвороб, в тому числі гастроентерологічного профілю [4, 6, 9]. При цьому найбільше значення приділяється в теперішній час тривалості збереження підвищеного рівня прозапальних цитокінів (ЦК) та їх співвідношення з протизапальними [9]. Клінічний досвід показує, що наявність частих загострень інфекцій TORCH-групи негативно впливає на перебіг ХТГ. Відомо, що TORCH-інфекцій є поширеною нозологією, причому в низці випадків часті загострення даної патології обумовлює імуносупресивні ефекти [3, 15]. В той же час у літературі, що доступна, практично відсутні дані щодо вивчення імуного статусу хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій. Тому ми вважали доцільним проаналізувати можливі зсуви з боку ЦПК хворих на ХТГ, зокрема рівень протизапальних ЦК при даній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконана в рамках науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі TORCH-інфекцій" (№ держреєстрації 01139U001126).

Метою роботи було вивчення концентрації протизапальних ЦК (IL-4, IL-10) у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій при проведенні загальноприйнятого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 75 хворих із загостренням ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій у віці від 36 до 62 років, з них 40 чоловіків та 35 жінок, середній вік становив $(48,3 \pm 0,9)$ роки. Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (сонографічне обстеження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. З метою виключення вірусного ураження печінки протягом періоду лікування було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ): В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ хворі були вилучені з подальшого обстеження. АТ до вірусів TORCH-групи визначали за допомогою гетерогенного (твердофазного) методу ІФА. ДНК вірусів визначали за допомогою якісної методики ПЛР. Хворі, що знаходилися під наглядом, отримували загальноприйняте лікування [11].

Для реалізації мети роботи обстеженим проводили визначення рівня ЦК у крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію протизапальних ЦК (IL-4, IL-10) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ - СПб) [13].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof i

Statistica, з урахуванням особливостей використання статистичних методів у біології та медицині [12].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування хворі ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктеричність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові (в межах (27,0-31,0) мкмоль/л), збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину (в межах (12,8-13,5) мкмоль/л), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ (в межах (1,8-1,95) ммоль/год л) і АсАТ (в межах (1,4-1,5) ммоль/год л) показника тимолової проби (в межах 6,0-8,0) од.), активності екскреторних ферментів – ЛФ (в межах (8,0-8,4) ммоль/л) та ГГТП (в межах (84,3-85,2) ммоль/л), що свідчило про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту).

При проведенні імунологічного дослідження до початку проведення лікування було встановлено, що у хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій відзначалися різноспрямовані зсуви з боку концентрації протизапальних ЦК. Так, у 63 обстежених (84,0%) рівень ІЛ-4 у сироватці крові був помірно підвищеним, у 8 осіб (10,6%) – знаходився в межах норми та у 4 осіб (5,3%) пацієнтів – помірно зниженим. В цілому концентрація ІЛ-4 у крові обстежених хворих до початку проведення лікування була збільшена у середньому в 1,37 рази стосовно значень норми і складала при цьому (64,7±1,1) пг/мл. Вміст протизапального ЦК ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій також змінювався різноспрямовано, а саме був збільшеним у 61 пацієнта (77,3%), в межах норми - у 8 обстежених (10,6%) та знижувався у 6 осіб (8,0%). В середньому концентрація цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій до початку проведення лікування була збільшена у 1,27 рази відносно значень норми (P<0,05) (таблиця).

Концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові обстежених хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій (M±m)

| Показники | Норма | Концентрація протизапальних ЦК у крові хворих на НАСГ | | P ₁ |
|--------------|-----------|---|-----------------------------------|----------------|
| | | до лікування | після лікування | |
| ІЛ-4, пг/мл | 47,2±1,6 | 64,7±1,1 P ₂ <0,05 | 55,8±1,2 P ₂ <0,05 | <0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 1,28±0,05 | 1,63±0,07 P ₂ <0,05 | 1,48±0,07 P ₂ <0,05 | >0,05 |

Примітка: стовпчик P₁ - вірогідність різниці між показниками до початку та після завершення лікування; P₂ - вірогідність різниці з нормою.

При вивченні концентрації протизапальних ЦК на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів було встановлено, що вивчені показники мали тенденцію до покращення, але повної нормалізації не відбувалося. Так, рівень ІЛ-4 знижувався у порівнянні з висхідним в середньому в 1,16 рази, але залишався вище норми в середньому в 1,18 рази (P<0,05); концентрація ІЛ-10 зменшувалася у порівнянні з першопочатковим значенням в середньому в 1,1 рази, але залишалася вище норми в середньому в 1,15 рази (P<0,05). Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що проведення загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації прозапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові обстежених хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій.

Відомо, що тривале збільшення вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих при хронічній патології є несприятливою прогностичною ознакою в плані подальшого перебігу захворювання [6]. Вважають, що гіперпродукція ІЛ-4 приводить до пригнічення функціонального стану макрофагально/моноцитарних клітинних елементів, що негативно впливає на продукцію ЦК та їхніх біологічно активних речовин, сприяє зниженню активності Th1-лімфоцитів, та, навпаки, підвищенню функціональної діяльності Th2-лімфоцитів [9]. Виходячи з цього, можна вважати, що збереження у більшості хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій на момент виписки зі стаціонару підвищеної концентрації прозапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10) обумовлює необхідність подальшого детального дослідження особливостей імунопатогенезу даної патології та розробки раціональних підходів до імунореабілітації таких хворих, в тому числі спрямованої на нормалізацію ЦПК.

Висновки

1. До початку лікування хворі на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, з'являли скарги на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження або відсутність апетиту, нестійкість настрою, емоційну лабільність, безсоння, збільшену дратівливість, головний біль, нудоту, гіркоту у роті, почуття тяжкості або біль у правому підребер'ї, нерідко - свербіж шкіри. При об'єктивному обстеженні було виявлено помірна іктерічність склер та субіктеричність шкіри, обкладеність язика брудним сірим чи білим нальотом, гепатоспленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації.

2. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалось помірне підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП.

3. При імунологічному дослідженні хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій до початку лікування було виявлено різноспрямовані зсуви з боку концентрації протизапальних ЦК. Так, у 63 обстежених (84,0%) рівень ІЛ-4 у сироватці крові був помірно підвищеним, у 8 осіб (10,6%) – знаходився в межах норми та у 4 осіб (5,3%) – помірно зниженим. В цілому концентрація ІЛ-4 у крові обстежених до початку проведення лікування була збільшена у середньому в 1,37 рази.

4. До початку лікування вміст ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій був збільшеним збільшеним у 61 пацієнта (77,3%), в межах норми - у 8 обстежених (10,6%) та знижувався у 6 осіб (8,0%). В середньому концентрація ІЛ-10 була підвищеною у 1,27 разів відносно норми та досягала (1,63±0,07) пг/мл.

5. При проведенні загальноприйнятого лікування відмічається тенденція до зниження вихідно підвищеної концентрації прозапальних ЦК (ІЛ-4, ІЛ-10) у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій. Однак при цьому на момент завершення лікування концентрації прозапальних ЦК залишалися вірогідно вище норми, що свідчить про збереження порушень з боку ЦПК у хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій при застосуванні лише загальноприйнятих лікарських засобів.

6. Виходячи з отриманих результатів дослідження, в подальшому можна вважати доцільним проведення аналізу ефективності включення до комплексу лікувальних засобів у хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій сучасних імуноактивних препаратів, які можуть сприяти

відновленню показників імунологічного гомеостазу, зокрема нормалізації концентрації протизапальних ЦК у сироватці крові.

7. Перспективою наших подальших досліджень є також продовження вивчення особливостей імунних порушень у хворих на ХТГ на тлі TORCH-інфекцій, зокрема характеру продукції ЦК в тестах *in vitro*.

Література

1. Бабак О.Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Здоров'я України*. - 2012. - № 2. - С. 32-35.
2. Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени / А.О. Буеверов // *Гастроэнтерология*. - 2008. - № 1. - С. 43-46.
3. Возианова Ж.И. TORCH-инфекции / Ж.И. Возианова // *Сучасні інфекції*. - 2008. - № 4. - С. 28-32.
4. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. - Киев: Наукова думка, 1998. - 313 с.
5. Грінченко Н.Г. Хронічні токсичні гепатити // Н.Г. Грінченко, О.В. Купрашенко // *Журн. практичного лікаря*. - 2008. - №5/6. - С. 53-54.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
7. Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения / Е.И. Змушко, Е.С. Белозерова. - СПб., 2001. - 425 с.
8. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
9. Клінічна та лабораторна імунологія / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, В.М.Фролов, П.Г. Кравчун. - Київ: Коло, 2012. - 918 с.
10. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Попова Ю.С. - СПб.: Крылов, 2008. - 192 с.
11. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под. ред. О.Я. Бабака // *Справочник врача «Семейный врач, терапевт»*. - К.: Доктор-Медиа, 2011. - 454 с.
12. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. - М.: Геотар-Медицина, 2000. - 162 с.
13. Тест системы ProCon ІЛ4 (ІЛ-4), ІЛ10 (ІЛ-10) [Електронний ресурс]. - Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
14. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева. - М.: Анахарсис, 2003. - 96 с.
15. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике / Л.Н. Хахалин // *Consilium medicum*. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 1-9.
16. Filler G. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research in the treatment of toxic hepatitis / G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann // *Clin. Biochem.* - 2006. - № 38. - P. 1-8.

17. Kleiner D.E. *The pathology of drug-induced liver injury* / D.E. Kleiner // *Semin. Liver Dis.* – 2009. – №29(4). – P. 364-372.

18. Williams R. *Global challenges in liver disease* / R. Williams // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 521-526.

Резюме

Чхетиані Р.Б. Концентрація протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій.

Вивчена концентрація протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій. Встановлено вірогідне підвищення вмісту IL-4 та IL-10 у сироватці крові обстежених з загостренням ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій. Застосування загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації IL-4 та IL-10 у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі хронічних персистуючих TORCH-інфекцій, що свідчить про доцільність застосування імуноактивних препаратів, спрямованих на відновлення імунного гомеостазу, зокрема цитокінового профілю крові.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, TORCH-інфекції, протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10), патогенез.

Резюме

Чхетиани Р.Б. Концентрация противоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций.

Изучена концентрация противоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в сыворотке крови больных токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций. Установлено достоверное повышение содержания IL-4, IL-10 в сыворотке крови обследованных с обострением ХТГ на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций. Применение общепринятого лечения не обеспечивает нормализации концентрации IL-4, IL-10 в сыворотке крови больных ХТГ на фоне хронических персистирующих TORCH-инфекций, что свидетельствует о целесообразности использования иммуноактивных препаратов, направленных на восстановление иммунного гомеостаза, в частности, цитокинового профиля крови.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, TORCH-инфекции, противоспалительные цитокины (IL-4, IL-10), патогенез.

Summary

Chhetiani R.B. Concentration of antiinflammatory cytokines (IL-4, IL-10) at serum of the patients with chronic toxic hepatitis on background of TORCH-infections.

The concentration of antiinflammatory cytokines (IL-4, IL-10) at serum of patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of TORCH-infections was studied. It was set increase of IL-4, IL-10 level at serum of the patients with CTH on background of TORCH-infections. It was set that application of generally accepted therapy don't provided normalization of concentration of IL-4, IL-10 at serum of patients with CTH on background of TORCH-infections that needed to using of immunoactive preparation to normalization of immune homeostasis.

Key words: chronic toxic hepatitis, TORCH-infections, antiinflammatory cytokines (IL-4, IL-10), pathogenesis.

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

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ