

онной динамики наблюдаемых показателей с наличием специфических критических моментов максимального риска развития осложнений (печеночная дисфункция) в период после билиарной декомпрессии, которые должны быть идентифицированы для целенаправленной превентивной консервативной терапии/

Ключевые слова: неопухоловая обтурационная желтуха, постдекомпрессионная дисфункция печени, прогнозирование, профилактика.

Godlevsky A.I., Savoluk S.I., Katsal V.A., Klimas A.S.

PROGNOSIS DEVELOPMENT AND METHODS OF PROPHYLACTIC OF POSTDECOMPRESSION FAILURE OF LIVER WITH PATIENTS IN NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Summary. The analysis of the dynamics of systemic metabolic markers in the postoperative period of the 510 patients with non-critical and critical forms of non-tumor obstructive cholestasis after internal and external biliary decompression in various ways is conducted. There are revealed characteristic patterns of postoperative dynamics observable indicators of the presence of specific critical moments of maximum risk of complications (hepatic dysfunction) in the aftermath of the internal biliary decompression, which should be identified for the preventive conservative therapy.

Key words: noncancer obstructive jaundice, postdecompression failure of liver, prognosticates, prophylaxis.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2012р.

© Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Семанів М.В., Грішило М.С.

УДК: 616-071-092:616.155.194:616.36-002

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Семанів М.В.*, Грішило М.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб, кафедра педіатрії ФПО (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); *Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИТОКІН-ІНДУКОВАНОЇ АНЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Резюме. В статті проведена оцінка особливостей клінічного перебігу ХГС в залежності від патогенетичних варіантів анемії. Визначено ступінь порушень обміну заліза у хворих на ХГС при наявності анемії, їх взаємозв'язок з рівнем прогепсидину в плазмі крові. Визначено, що при наявності анемії вміст інтерлейкіна-6 в сироватці крові в 6,2 рази перевищував подібний у пацієнтів з відсутністю анемії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, інтерлейкін-6, гепсидин, прогепсидин, феритин.

Вступ

НСV-інфекція залишається складною та до кінця не вивченою проблемою світової гепатології, що в багатьох випадках призводить до розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та летальності [Зайцев, 2009; Gonzales-Casas, 2009]. Відомим є факт гіперпродукції окремих прозапальних цитокінів, а саме, IL-1 та IL-6, в сироватці крові хворих на ХГС, які не завжди мають кореляцію з показниками Т-клітинного імунітету, індексом гістологічної активності та ступенем фіброзу [Коротчаєва і др., 2008; Toima et al., 2010], однак, залишається неясною роль названих цитокінів в складному каскаді імунорегуляторних ефектів при хронічному гепатиті С (ХГС).

Анемія різної етіології зустрічається у 75% пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, що пояснює необхідність детального вивчення ролі ураження печінки в її розвитку. Анемія при хронічних захворюваннях, в тому числі при ХГС, є переважно цитокін-індукованою (ЦІА), інтерлейкіни та клітини ретикулоендотеліальної системи впливають на гомеостаз заліза, проліферацію еритроїдних клітин-попередників, продукцію еритропоєтину та тривалість життя еритроцитів, що становить основу механізму її формування [Смирнов, 2010; Suwantar et al., 2010]. Відмінною рисою анемії хронічних захворювань є розвиток порушень гомеостазу заліза, що супроводжує-

ся збільшенням поглинання і накопичення заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи [Weises et al., 2005]. Цьому сприяє нещодавно відкритий залізорегуляторний гормон гепсидин, що інгібує абсорбцію заліза в кишківнику - та призводить до його затримки в еритроцитах, гепатоцитах та макрофагах [Левина і др., 2008]. У ряді досліджень встановлено, що у хворих з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень гепсидина був підвищеним незалежно від етіології та локалізації запального процесу. У цих пацієнтів також підвищувався (до 8-10 разів) рівень IL-6 [Ивашкин, 2008; Lin et al., 2009]. Отримані дані узгоджуються з думкою Nemeth E. та співавт. [2009] щодо тісної взаємодії IL-6 та гепсидину, що призводить в кінцевому рахунку до можливого контролю проліферації мікроорганізмів. В умовах ЦІА виникає функціональний дефіцит заліза, що порушує процес гемоглобіноутворення. З іншого боку, існують поодинокі повідомлення щодо зниженого вмісту сироваткового гепсидину у хворих на ХГС, котрий підвищується у випадках високого вірусного навантаження та корелює з некрозо-запаленням і фіброзом, що дає можливість припустити існування впливу вірусу на продукцію гепсидину [Pirrierno et al., 2009; Girelli et al., 2009].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення особливостей перебігу ЦІА у хворих на ХГС.

Матеріали та методи

Було обстежено 220 хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу, які перебували на диспансерному обліку у Вінницькому міському гепатологічному центрі протягом 2007-2011рр. Серед обстеженої групи хворих переважали чоловіки - 145 (65,91%) осіб, жінок відповідно було 75 (34,09%). Середній вік пацієнтів складав $38,46 \pm 8,53$ років. В контрольну групу увійшла 31 практично здорова особа. За віковою та статевую приналежністю порівнювані групи були ідентичні.

Діагноз ХГС був підтверджений виявленням HCV-RNA в сироватці крові хворих на тест-системах фірми АмплиСенс (Росія). Всім хворим на ХГС проводилось дослідження вірусного навантаження (низьке вірусне навантаження - <600000 МО/мл, високе вірусне навантаження - >600000 МО/мл) на діагностичних тест-системах НПФ "ДНК-Технологія" (Росія). Дослідження здійснювались в Українському лікувально-діагностичному центрі (м. Київ).

Згідно отриманих нами даних у 137 (62,27%) хворих на ХГС були виявлені клініко-лабораторні ознаки анемії. Враховуючи різний генез виникнення анемії при ХГС ми виділили три групи хворих з анемією. Згідно критеріям включення в групу хворих з ЦІА увійшли пацієнти з рівнем гемоглобіну <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок, рівнем феритину сироватки крові <100 нг/мл, зниженим або нормальним рівнем трансферину зниженим або нормальним вмістом заліза в сироватці крові, підвищеним рівнем ІЛ-6. В групу хворих з ЦІА з дефіцитом заліза включалися особи з рівнем гемоглобіну <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок, зниженим вмістом заліза, рівнем феритину сироватки <30 та >100 , зниженим трансферином та підвищеним вмістом ІЛ-6. Дані пацієнти склали основну групу дослідження. В основну групу не включалися хворі з ознаками залізодефіцитної анемії (ЗДА): зниженим вмістом заліза, рівнем феритину сироватки >30 нг/мл, підвищеним рівнем трансферину та нормальними показниками ІЛ-6.

У всіх хворих було проведено комплексне клінічне обстеження з деталізованим збором скарг. Об'єктивне обстеження пацієнтів за загальною визначеною методикою враховувало наявність ознак астеновегетативного, диспептичного, жовтяничного, холестатичного та геморагічного синдромів.

Згідно з сучасною клініко-лабораторною класифікацією синдромів хронічних гепатитів оцінювались показники цитолізу. Визначення рівнів сироваткового заліза, феритину та трансферину виконувалось на модульно-аналітичній системі закритого типу Cobas (i 501, e 601) з застосуванням тест-систем виробництва Roche Diagnostics (Швейцарія) та Siemens (Німеччина). Дослідження проводились в лабораторіях "Сінево" (м. Київ).

Рівень прогепсидину (Hepcidin Prohormone) в сироватці крові хворих на ХГС визначався методом ІФА ELISA на тест-системах DRG (США). Вміст прозапального цитокіну - інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) визнача-

ли методом ІФА з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція. Дослідження здійснювались в Українському лікувально-діагностичному центрі (м. Київ).

У комплексному обстеженні 84 (38,18%) хворим на ХГС була проведена пункційна біопсія печінки (ПБП) з послідовним гістологічним дослідженням отриманих біоптатів. Морфологічні зміни структури печінки оцінювались за шкалою METAVIR (Франція, 1994), що враховувала важкість запального і фіброзного компонентів.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм SPSS 12 та "STATISTICA 5,5" з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Обговорення

Згідно отриманим нами даним, серед 137 хворих на ХГС з анемією переважали пацієнти з ЦІА без дефіциту заліза, що складало 61,31%. На другому місці за частотою були випадки поєднання ЦІА з дефіцитом заліза 19,71% і лише 18,98% хворих мали ознаки ЗДА (рис. 1). Однак за критеріями включення, хворі на ХГС з ЗДА в основну групу не входили та в подальшому дослідженні не вивчалися. В цілому у половини пацієнтів, хворих на ХГС, виявлялися ознаки ЦІА (50,45%).

Рівень гемоглобіну був достовірно нижчим в групі хворих з анемією як в порівнянні зі здоровими ($p < 0,001$), так із хворими без анемії ($p < 0,001$). Ще більш відчутною була різниця в рівні гемоглобіну в групі хворих на ХГС з анемією та дефіцитом заліза, що в 1,2 рази був нижчим ніж в групі здорових.

Певні відмінності спостерігалися в рівнях гемоглобіну у хворих на ХГС в залежності від статі. Вже в групі чоловіків, хворих на ХГС з відсутністю анемії, нами було зафіксовано достовірне зниження його рівня в 1,2 рази в порівнянні зі здоровими особами. У жінок аналогічної групи різниці в рівнях гемоглобіну не було. Однак, вже при наявності ознак анемії, даний показник знижувався у чоловіків на 10%, а у жінок на 13%. В групі пацієнтів - чоловіків з дефіцитом заліза зниження гемоглобіну складало вже 17%. А найбільше зниження

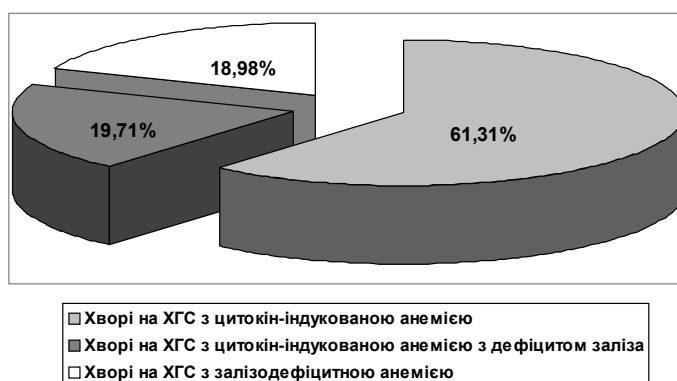


Рис. 1. Патогенетичні варіанти анемії у хворих на ХГС.

Таблиця 1. Рівень ІL-6 та прогепсидину в сироватці крові у хворих на ХГС в залежності від наявності або відсутності анемії.

Показник	Здорові люди, n=31	Хворі на ХГС без анемії, n=83	Хворі на ХГС з цитокін-індукованою анемією, n=84	Хворі на ХГС з цитокін-індукованою анемією з дефіцитом заліза, n=27
ІL-6, пг/мл	4,51±0,61*	5,98±1,90*	37,36±22,09*	37,88±27,22*
Прогепсидин, нг/мл	104,5±11,3	41,65±3,55*	48,77±7,56*	53,40±6,72*

Примітка. *p<0,0001 - між хворим на ХГС без анемії та з хворими на ХГС з ЦІА та з хворими на ХГС з ЦІА з дефіцитом заліза.

Таблиця 2. Основні показники обміну заліза у хворих на ХГС в залежності від наявності або відсутності анемії.

Показник	Здорові люди, n=31	Хворі на ХГС без анемії, n=83	Хворі на ХГС з цитокін-індукованою анемією, n=84	Хворі на ХГС з цитокін-індукованою анемією з дефіцитом заліза, n=27
Fe, мкмоль/л	18,05±1,59	28,54±6,63*	19,45±2,86*	16,78±2,92*
Феритин, нг/мл	46,95±0,12	234,78±100,26**	289,93±175,14**	65,88±21,12**
Трансферин, г/л	2,88±0,53	2,78±0,24	2,22±0,24**	1,93±0,09**

Примітки: * p<0,05 - між здоровими та хворими на ХГС з анемією та без; ** p<0,001 - між здоровими та хворими на ХГС з анемією та без неї.

відбувалося в групі жінок з анемією з дефіцитом заліза, де зниження склало 21% в порівнянні зі здоровими жінками.

Ознаки анемії були виявлені у 37,30% хворих на ХГС при 5-річному інфікуванні. При цьому у жодного хворого анемія не супроводжувалась дефіцитом заліза. Більше ніж у половини хворих (53,03%) при 10-річному терміні перебігу хвороби діагностувалась анемія, в 19,70% з дефіцитом заліза. Найбільша кількість хворих з анемією (80,95%) була виявлена в групі пацієнтів з ХГС з тривалістю захворювання понад 10 років, що майже в 7 разів перевищувало відсоток хворих без анемії. В цій групі в 33,33% анемія супроводжувалась дефіцитом заліза.

Рівень гемоглобіну також достовірно знижувався в залежності від тривалості хвороби та був нижчим в порівнянні з аналогічним показником в групах хворих на ХГС без анемії. При тривалості захворювання понад 10 років рівень гемоглобіну у хворих з наявністю анемії був в 1,2 рази нижчим ніж у пацієнтів без анемії.

Переважає більшість пацієнтів з наявністю ознак анемії скаржилась на підвищену втомлюваність та загальну слабкість, що зустрічались в 1,4 та 1,2 рази частіше, ніж серед пацієнтів без анемії. Ознаки геморагічного синдрому в 2,7 рази частіше спостерігались у хворих з наявністю анемії. Скарги на це пред'являли 22,52% пацієнтів з анемією проти 8,43% осіб без анемії. Достовірно частіше, відповідно в 1,2 та 2,2 рази при об'єктив-

ному обстеженні у хворих на ХГС з наявністю анемії визначалась гепато- та спленомегалія.

При дослідженні було встановлено, що гіперпродукція ІL-6 була виявлена у 59,54% хворих на ХГС, при цьому даний показник був в 4,8 разів вищим в порівнянні зі здоровими людьми. Достовірна різниця була виявлена навіть у пацієнтів з відсутністю анемії (p<0,0001). А в групі хворих на ХГС з наявністю анемії як без дефіциту заліза так і з його дефіцитом, спостерігалось достовірне підвищення рівня ІL-6 в 8,3 рази в порівнянні зі здоровими та в 6,2 рази з пацієнтами з відсутністю анемії (табл. 1).

У хворих на ХГС з підвищеним вмістом АЛТ зафіксовані в 2,4 рази вищі показники рівня ІL-6 в порівнянні з пацієнтами з нормальною біохімічною активністю.

Згідно отриманим нами даним, у хворих на ХГС спостерігались зміни рівнів основних показників обміну заліза. Так, вміст заліза в сироватці крові у пацієнтів з ХГС без наявності анемії в 1,6 разів був вищим ніж у здорових. В той же час в групі хворих з наявністю анемії підвищення даного показника було на рівні тенденції. У хворих на ХГС з наявністю анемії та анемії з дефіцитом заліза рівень заліза в сироватці крові в порівнянні з хворими без анемії був нижчим в 1,4 та 1,7 разів відповідно.

Нами було встановлено також підвищення рівня феритину у хворих на ХГС. У пацієнтів з відсутністю анемії даний показник був вищим в 5 разів в порівнянні зі здоровими особами. В групі пацієнтів з наявністю анемії рівень феритину в сироватці крові в 6,2 рази перевищував його рівень серед здорових. Навіть в групі хворих на ХГС з наявністю анемії з дефіцитом заліза ця різниця була в 1,4 рази. Рівень сироваткового феритину у хворих з наявністю анемії був в 1,2 рази вищий ніж в групі пацієнтів з відсутністю анемії, та в 4,4 рази вищий в порівнянні з хворими на ХГС з анемією з дефіцитом заліза.

У пацієнтів з наявністю анемії рівень трансферину знижувався в 1,3 рази порівняно зі здоровими людьми, а при наявності залізодефіциту в 1,5 разів. Рівень трансферину також був в 1,3 рази вищим в групі пацієнтів без анемії ніж у хворих з її наявністю та в 1,4 рази перевищував рівень в групі пацієнтів з анемією з залізодефіцитом (табл. 2).

Згідно отриманим нами даних, рівень сироваткового прогепсидину був значно нижчим у пацієнтів з ХГС в порівнянні з групою здорових людей та складав 46,67±7,96 нг/мл проти 104,5±11,3 нг./мл (p<0,0001). Рівень прогепсидину у здорових чоловіків був в 1,5 рази більший ніж у жінок, в групі хворих на ХГС ця різниця була в 1,3 рази. В цілому даний показник у хворих на ХГС чоловіків був нижчим в 2,5 разів в порівнянні зі здоровими чоловіками та серед жінок в 2,1 рази.

Рівень прогепсидину залежав від біохімічної активності та величини вірусного навантаження. У пацієнтів з підвищеним вмістом АЛТ спостерігались достовірно

вищі рівні прогепсидину в сироватці крові ($p=0,02$). В групі хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням, які переважали серед пацієнтів (61,36%), рівень прогепсидину був в 1,2 рази вищий, в порівнянні з групою з низьким вірусним навантаженням.

Розвиток анемічного синдрому супроводжувався зростанням рівня прогепсидину в сироватці крові. Так, даний показник в групі хворих на ХГС з анемією в 1,2 рази, а у пацієнтів з дефіцитом заліза в 1,28 рази був вищим в порівнянні з групою з відсутністю анемії. Зберігався достовірно більш високий рівень даного показника серед чоловіків, що в 1,3 рази перевищував аналогічні дані у жінок. Однак, в групі хворих на ХГС з наявністю анемії спостерігались більші рівні прогепсидину ніж в групі хворих з її відсутністю, серед чоловіків на рівні тенденції, а серед жінок ця різниця була достовірною ($p<0,0001$). В групі хворих з анемією спостерігались достовірно нижчі рівні сироваткового заліза незалежно від активності запалення в тканині печінки в порівнянні з пацієнтами без анемії ($p<0,05$).

Кореляційний аналіз встановив наявність слабого зворотного зв'язку між рівнями прогепсидину та ІЛ-6 в сироватці крові у хворих на ХГС ($r=0,34$). Зворотній зв'язок спостерігався також між рівнями феритину та заліза та гемоглобіну та заліза ($r=0,46$).

Список літератури

- Зайцев И. А. Естественное течение вирусного гепатита С /И.А.Зайцев, В.В.Кобзева, Н.А.Шевлякова //Инфекц. болезни, гепатология. - 2009. - С. 281.
- Ивашкин В.Т. Основное понятия и положения фундаментальной иммунологии /В.Т.Ивашкин //Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2008. - Т.18, №4. - С. 4-13.
- Коротчаева Ю.В. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С /Ю.В.Коротчаева, Л.В.Козловская, А.И.Сперанский [и др.] //Клин. гепатол. - 2008. - №4 (3). - С. 16-20.
- Левина А.А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа /А.А.Левина, Т.В.Казюкова, Н.В.Цветаева [и др.] //Педиатрия. - 2008. - Т.87, №1. - С. 67-74.
- Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета / А.О.Смирнов //РЖГГК. - 2010. - №5. - С. 10-15.
- Girelli D. Reduced serum hepsidin levels in patients with chronic hepatitis C /D.Girelli, M.Pasino, J.B.Goodnough //J. Hepatol. - 2009. - Vol.51(5). - P. 845-852.
- Gonzalez-Casas R Spectrum of anemia associated with chronic liver disease / R.Gonzalez-Casas, E.Jones, R.Moreno-Otero //World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol.15(37). - P. 4653-4658.
- Lin T. Serum prohepcidin levels correlates with hepatic iron stores in chronic hepatitis C patients /T.Lin, L.Liao, J.Chou [et al.] //Hepatogastro-enterology. - 2009. - Vol.56(93). - P. 1146-1151.
- Nemeth E. The role of hepcidin in iron metabolism /E.Nemeth, T.Ganz //Acta Haematol. - 2009. - Vol.122(2-3). - P. 78-86.
- Piperno A. Hepsidin modulation in human diseases: From research to clinic / A.Piperno, R.Mariani, P.Trombini [et al.] //World J. Gastroenterol. - 2009. - Vol.15(5). - P. 538-551.
- Suwantarat N. Weight loss, leukopenia and thrombocytopenia associated with sustained virologic response to Hepatitis C treatment /N.Suwantarat, A.D.Tice, T.Khawcharoenporn [et al.] //Int. J. Med. Sci. - 2010. - Vol.22. - P. 36-42.
- Toima S. Role of Hepsidin in Anemia of Chronic Hepatitis C Patients /S.Toima, A.Saleh, M.Madkour [et al.] //Journal of American Science. - 2010. - №6(12). - P. 145-154.
- Weiss G. Anemia of chronic disease /G.Weiss, P.Goodnough //N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol.352. - P. 1011-1023.

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Семанів М.В., Гришило М.С.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Резюме. В статье проведена оценка особенностей клинического течения ХГС в зависимости от патогенетических вариантов анемии. Определена степень нарушений обмена железа у больных ХГС при наличии анемии, их взаимосвязь с уровнем прогепсидина в плазме крови. Определено, что при наличии анемии содержание интерлейкина-6 в сыворотке крови в 6,2 раза превышал подобный у пациентов с отсутствием анемии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерлейкин-6, гепсидин, прогепсидин, ферритин.

Moroz L.V., Kirichenko D.F., Semaniv M.V., Grishilo M.S.

FEATURES OF CYTOKINE-INDUCED ANEMIA OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Summary. The thesis evaluated the clinical course CHC depending on pathogenetic variants of anemia. The degree of iron metabolism failure of the patients with chronic hepatitis C and anemia, their correlation with prohepcidin level in plasma was determined. There was determined that interleukin-6 levels in serum of patients with anemia was 6,2 times higher than similar levels of patients without anemia.

Key words: chronic hepatitis C, interleukin-6, hepcidin, prohepcidin, ferritin.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2012 р.