

УДК: 616.36-004-02:613.81]-085.355

## Окремі аспекти патогенетичної терапії алкогольно-вірусного субкомпенсованого цирозу печінки

Є.М. Стародуб, О.Є. Самогальська, Т.Б. Лазарчук, Н.В. Лобанець

*Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Тернопіль***Ключові слова:** цироз печінки, імунітет, цитокіни, окисно-відновна система, глюкокортикостероїди

За статистичними даними Україна посідає одне з провідних місць по вживанню алкоголю на душу населення, особливо серед підлітків. Неухильно молодшає вік пацієнтів, отримують лікування від алкогольної залежності. Безумовно така епідемічна ситуація сприятиме зростанню чисельності пацієнтів із алкогольним, також алкогольно-вірусним ураженням печінки, оскільки доведено, що серед хворих на алкогольну хворобу маркери вірусних гепатитів В і С частіше, ніж у загальній популяції [7].

В основі патогенезу алкогольного ураження печінки лежить дисбаланс НАДН/НАД і, як наслідок, глибокі метаболічні порушення [2]. На початкових етапах абстиненція здатна призвести до повної клініко-лабораторної редукції і покращення морфології печінки [5,8]. Проте, у ряді випадків взаємодія між гепатоцитами та подальшому прогресуванню алкогольного ушкодження печінки, обмежуючи можливість розвитку захворювання [3].

Самостійне звернення лікарів частіше всього відбувається етапі субкомпенсованого, декомпенсованого цирозу печінки (ЦП). На цих стадіях хвороби одним з основних стимуляторів вивільнення непаренхіматозних клітин цитокінів є ендотоксини. Встановлений паралелізм між біологічними ефектами цитокінів і клінічними проявами алкогольної хвороби [8].

Здатність цитокінів стимулювати проліферацію фібробластів, утворення пригнічувати метаболізм ліків прогресування ЦП [4].

Відомо, що вірусне ураження печінки реалізується через імунні фактори, імунного спрямування [6,8], ми звернули увагу на можливість використання біоптатів печінки виявляє виражену інфільтрацію лімфоцитами і алко-вірусного походження клітинами з мінімальної і помірної активності, перипортальними ступінчастими некрозами [7]. Часто відмічається гіперглобулінемія і виявляються циркулюючі антибіоти. Постулюється, що при хронічному гепатиті імунна реакція направлена проти компонентів мембран HBV-DNC, а також властивість гепатоцитів, що виступають у якості антигенів. Наявність клітин-опосередкованого імунітету до антигенів печінкової тканини продемонстровано Методою дослідження було проаналізувати вплив преднізолону на показники імунної, окисно-відновної системи та цитокіни при ускладненні терапію, субкомпенсованому ЦП вірусно-алкогольного генезу мінімальної та помірної активності, визначити доцільність їх призначення.

У дослідження відібрали 53 хворих на субкомпенсований ЦП алкогольно-вірусного походження мінімальної і помірної активності. Середній вік хворих становив (47,7±8,2) роки із переконалим домінуванням пацієнтів працездатного віку. Співвідношення чоловіків до жінок – 1,8:1. Верифікацію нозології здійснювали за протоколом надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 271 від 13.06. 2005 р.).

Можливість часто приходиться відмовлятися від патогенного впливу алкоголю з'ясували методом анкетування. Всіх пацієнтів із патогенетичного впливу на алко-вірусним анамнезом тестували на процесі прогресування ЦП. Оскільки, за наявності маркерів вірусного гепатиту – рядом повідомлень, а також за HBs-Ag, HCV-Ab, RNC-HVC, DNC-HVD результатами власних спостережень, у сертифікованих лабораторіях міста

Табл. 1

Динаміка показників імунітету, окисно-відновної системи, цитокинів через 1 місяць лікування,  $M \pm m$

Групи	Контроль, n=20	ОГ, n= 30		ГП, n=23	
		До лікування	Через 1 місяць	До лікування	Через 1 місяць
Показники імунітету					
CD3 <sup>+</sup> , %	63,51±1,21	47,53±3,01*	59,17±1,73**	48,03±4,21*	51,31±1,44*
IPI	2,30±0,01	3,32±0,12*	2,41±0,21**	3,11±0,09*	3,04±0,02*/#
CD19 <sup>+</sup> , %	7,51±0,11	16,49±3,81*	13,23±1,17*	14,09±4,77*	14,81±1,19*
ЦІК, ум.од.	69,78±7,55	263,73±19,01*	121,19±11,95*/**	269,41±21,17*	249,19±11,27*/#
Показники окисно-відновної системи					
МДА, ммоль/л	2,96±0,31	5,79±0,41*	3,21±0,22**	5,57±0,71*	4,31±0,96*
СОД, ум.од.	60,44±3,43	41,58±2,91*	49,58±4,15*	42,95±1,78*	45,61±2,28*
Показники цитокінового профілю					
TNF-α, нг/мл	9,74±0,35	43,90±3,36*	18,37±3,20*/**	43,18±3,04*	34,34±5,41*/**/#
IL-4, нг/мл	2,66±0,14	0,89±0,03*	1,06±0,14*	0,92±0,05*	1,98±0,12*/#

Примітка: \* – достовірна різниця із контролем ( $p < 0,05$ );

\*\* – достовірна різниця між даними до і після лікування ( $p < 0,05$ );

# – достовірна різниця між даними в ОГ і ГП ( $p < 0,05$ ).

Тернополя.

Спеціальні дослідження проводилися у сертифікованих науково-дослідних лабораторіях ТДМУ імені І.Я. Горбачевського і полягали у визначенні за прийнятими методиками показників імунограми – Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), їх субпопуляцій – Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) і Т-супресорів (CD8<sup>+</sup>) із розрахунком імунорегуляторного індексу (IPI), В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>), циркулюючих іммунокомплексів (ЦІК); показників окисно-відновної системи – малонового діальдегіду (МДА), супероксид-дисмутази (СОД), а також про- та протизапальних цитокинів (туморнекротизуючий фактор-α (TNF-α), інтерлейкін-4 (IL-4)). Контролем були аналогічні показники 20 практично здорових людей співставимих з досліджуваними за віком і статтю.

Клінічний профіль досліджуваних характеризувався астеничним синдромом (100%), жовтяничним синдромом (79,2%), кишковою диспепсією (77,4%), збільшенні концентрації

абдомінально-більшовим синдромом (88,7%), набряково-асцитичним синдромом (20,8%). Нашкірні ознаки печінкової недостатності виявлено у 84,9% хворих, гепатомегалію – у 100%, гепатоспленомегалію – у 41,5%. Лабораторні дослідження виявили нормохромну анемію I ступеня у 35,8% хворих, цитолітичний синдром – у 100% (мінімальний – у 45,3%, помірний – у 54,7%), холестатичний – у 58,5%, мезенхімально-запальний – у 71,7%. Основними ускладненнями у групі досліджуваних були портальна гіпертензія (100%), печінково-кітінна недостатність II ступеня (54,7%). Анамнестичні відомості або лабораторні ознаки шлунково-кишкової кровотечі, синдрому гіперспленізму були критеріями виключення на етапі відбору хворих у дослідження.

Аналіз імунограм виявив Т-лімпопенію, В-лімфоцитоз, наростання IPI, нагромадження ЦІК. Зміни окисно-відновної системи полягали у вірогідному збільшенні концентрації МДА та

зменшенні СОД у крові. При цьому достовірно збільшився рівень TNF-α та зменшився IL-4 порівняно із контролем.

Залежно від отриманого лікування хворі були рандомізовані на дві групи – основну групу (ОГ) та групу порівняння (ГП). Пацієнти ГП (n=23) отримували базову терапію (режим абсолютної абстиненції, дієта № 5 за Певзнером із обмеженням солі і води, α-ліпсову кислоту 600 мг/добу, верошпірон (100-200 мг/добу), лактулозу у клінічно ефективній дозі, при необхідності – петльові діуретики, ципрофлоксацин, ферменти. Пацієнти ОГ (n=30) додатково протягом тижня отримували преднізолон 30 мг/добу із наступною поступовою відміною протягом 3-х тижнів під прикриттям фамотидину 80 мг/добу у два прийоми вранці і ввечері натще.

Контрольне обстеження проводили через 1 і 6 місяці від початку лікування.

Порівняльний аналіз основних клінічних стигмів через місяць виявив однаково позитивні зміни у хворих ОГ і ГП, що поєднувалися із редукцією біохімічних маркерів жовтяничного і цитолітичного синдромів. Проте зворотній розвиток мезенхімально-запального синдрому дещо ефективніше відбувався у пацієнтів ОГ, про що свідчило зменшення гіпергаммаглобулінемії порівняно із початковим рівнем ( $p < 0,05$ ).

Зміни показників імунітету, окисно-відновної системи, цитокинів через 1 місяць лікування наведено у таблиці 1.

Таким чином, через 1 місяць як в ОГ, так і в ГП відбулися позитивні зміни показників, що досліджувалися. Проте, тільки в ОГ відмічено достовірне зниження IPI ( $p < 0,05$ ), зменшення концентрації ЦІК ( $p < 0,05$ ), МДА ( $p < 0,05$ ) і TNF-α ( $p < 0,05$ ) порівняно із початковим рівнем, а деякі величини (МДА, IPI) досягли контрольних цифр, що свідчить про протизапальний і одночасно імуносупресивний ефект преднізолону.

Порівняльний аналіз означених показників залежно від активності патологічного процесу в печінці (за ALT) виявив більш виразний вплив на IPI та TNF-α у пацієнтів із помірною активністю запалення, тоді як при мінімальній активності ЦІК ці показники, будучи початково достовірно нижчими, суттєвих змін не зазнали ( $p > 0,05$ ). За такими показниками, як IPI, ЦІК, TNF-α, IL-4 результати лікування пацієнтів ОГ були суттєво кращими за ГП.

Моніторингу побічних дій преднізолону дозволило зробити висновок про безпечність запропонованої схеми лікування хворих на субкомпенсований активний ЦП без ознак шлунково-кишкової кровотечі та гіперспленізму.

Впродовж наступного контрольного терміну (6 місяців) повторна госпіталізація у зв'язку із погіршенням стану в ОГ становила 20%, у ГП – 21,7%.

Табл. 2.

Динаміка показників імунітету, окисно-відновної системи, цитокинів через 6 місяців лікування,  $M \pm m$

Групи	Контроль, n=20	ОГ, n= 24		ГП, n=18	
		Через 1 місяць	Через 6 місяців	Через 1 місяць	Через 6 місяців
Показники імунітету					
CD3 <sup>+</sup> , %	63,51±1,21	59,17±1,73	52,47±1,58*	51,31±1,44*	50,03±4,21*
IPI	2,30±0,01	2,41±0,11	2,55±0,11	3,04±0,12*	3,11±0,09*/#
CD19 <sup>+</sup> , %	7,51±0,11	13,23±1,17*	13,70±1,26*	14,81±1,19*	14,09±4,77*
ЦІК, ум.од.	69,78±7,55	121,19±11,95*	140,81±11,27*	249,19±11,27*	269,41±21,17*/#
Показники окисно-відновної системи					
МДА, ммоль/л	2,96±0,31	3,21±0,22	3,33±0,09*	4,81±0,46*	5,74±0,38*/**/#
СОД, ум.од.	60,44±3,43	49,58±4,15*	47,43±7,21*	45,61±2,28*	41,58±2,95*
Показники цитокінового профілю					
TNF-α	9,74±0,35	18,37±0,20*	25,33±0,37*/**	34,34±0,41*	51,05±2,96*/**/#
IL-4	2,66±0,14	2,06±0,12	1,91±0,12*	1,98±0,12	1,08±0,08*/**/#

Примітка: \* - достовірна різниця між даними із контролем ( $p < 0,05$ );

\*\* - достовірна різниця між даними через 1 і 6 місяців спостереження ( $p < 0,05$ );

# - достовірна різниця між даними через 6 місяців спостереження в ОГ і ГП ( $p < 0,05$ ).

Причинами госпіталізації у 5 пацієнтів місяць комплексної терапії з були порушення режиму абстиненції, у 4-кращі результати обстеження через х – ігнорування лікарськими рекомендаціями, у 2-х із ГП – не з'ясовано. Ці особи із подальшого спостереження були виключені. Таким чином, через 6 місяців в ОГ входило 24 чоловік, у ГП – 18.

Зміни показників імунітету, окисно-відновної системи, цитокінів через 6 місяців наведено у таблиці 2.

Через 6 місяців як у ГП, так і в ОГ відмічено погіршення контрольних показників. Проте, ІРІ в ОГ, хоча і мав тенденцію до збільшення, достовірно не відрізнявся від контрольного, тоді, як у ГП відмічено суттєве поглиблення дисбалансу регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). За темпами накопичення ЦІК, наростання концентрації МДА та TNF- $\alpha$  ОГ і ГП суттєво не різнилися між собою. Проте, досягнення суттєво кращого результату за означеними показниками в ОГ через 1

2. Буверов А.О. Оксидативний стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – №4. – 2002. – С. 21-25.

3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006 – 482 с.

4. Пегатов В.А. Профиброзные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерологія. – №3. – 2001. – С.59-61

5. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – № 5. – 2002. – С.4-9

6. Стародуб С.М., Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б. Клиніко-імуннологічні аспекти алкогольного та вірусно-алкогольного цирозу печінки // Сучасна гастроентерологія. – №6 (44). – 2008. – С.27-32.

7. Хазанов А.П. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – №2. – 2002. – С. 6-15.

8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Практическое руководство: Пер. с англ. // Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухомова. – М.: ГЭОТАР, Медицина, 1999. – 864 с.

9. Bruunsgaard H., Pedersen M., Pedersen B. Aging and proinflammatory cytokines // Curr. Opin. Hematol. – 2001. – Vol.8. – P. 131-136.

#### Література

1. Бабих О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения // Сучасна гастроентерологія. – №2 (46). – 2009. – С.5-17.

### Отдельные аспекты патогенетической терапии алкогольно-вирусного субкомпенсированного цирроза печени

*Е.М. Стародуб, О.Е. Самогальская, Т.Б. Лазарчук, Н.В. Лобанець*

Чрезвычайная распространенность среди работоспособного населения заболеваний печени связанных с употреблением алкоголя и/или вирусного происхождения ассоциируется с ранней инвалидностью и смертностью, обуславливая актуальность вопросов своевременной диагностики и адекватной терапии. В статье проанализированы изменения показателей иммунной, окислительно-восстановительной системы, про- и противовоспалительных цитокинов при субкомпенсированном алкогольно-вирусном циррозе печени, определены показания для комплексной терапии с использованием глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: цирроз печени, иммунитет, окислительно-восстановительная система, глюкокортикостероиды.

### The special aspects of the pathogenic therapy of the alcohol-virus subcompensative cirrhosis of the liver

*Е.М. Starodub, O.E. Samogalska, T.B. Lasarchuk, N.V. Lobanec*

The extreme spreading of the liver diseases, which are correlated with the usage of the alcohol and/or virus genesis among the efficient population is associated with the early invalidisation and mortality, what is causing the topic of the questions of timely diagnostic and adequate therapy. The modification of the indexes of the immunal, oxidation-reduction systems, for- and uninflamatory cytokines at the subcompensative alcohol-virus cirrhosis of the liver were analysed in this article, the indexes for the combined therapy with the using of glucocorticoides were determined.

Key words: cirrhosis of the liver, immunity, oxidation-reduction systems, cytokines, glucocorticoides.