

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 кореляція цитокінів з тяжкістю ураження прогресування алкогольно-вірусного ЦП посідає одне з провідних місць по печінки [1,9]. у ряді випадків супроводжується вживанню алкоголю на душу. Відомо, що вірусне ураження печінки імунологічними порушеннями авто-населення, особливо серед підлітків, реалізується через імунні фактори, імунного спрямування [6,8], ми звернули Неухильно молодшає вік пацієнтів, які насамперед це притаманно вірусу увагу на можливість використання отримують лікування від алкогольної гепатиту В. Гістологічний аналіз глюкокортикостероїдів у комплексній залежності. Безумовно така епідемічна біоптатів печінки виявляє виражену терапії субкомпенсованого ЦП ситуація сприятиме зростанню інфільтрацію лімфоцитами і алкогольно-вірусного походження чисельності пацієнтів із алкогольним, а плазматичними клітинами з мінімальної і помірної активності, також алкогольно-вірусним ураженнями перипортальними ступінчастими некро-враховуючи повідомлення про активність печінки, оскільки доведено, що серед зами [7]. Часто відмічається гіпер-глюкокортикостероїдів у лікуванні хворих на алкогольну хворобу маркери глобулінемія і виявляються циркулюючі алкогольних і автоімунних уражень вірусних гепатитів В і С реєструються тканинні антитіла. Постулюється, що при печінки [1], про розвиток феномену частіше, ніж у загальній популяції [7]. хронічному гепатиті імунна реакція «імунного рикошету» у вигляді падіння В основі патогенезу алкогольного направлена проти компонентів мембран HBV-DNC, а також властивість ураження печінки лежить дисбаланс гепатоцитів, що виступають у якості кортикостероїдів пригнічувати пропіл-НАДН/НАД і, як наслідок, глибокі антигенів. Наявність клітин-гідроксилазу, гальмуючи синтез колагену метаболічні порушення [2]. На опосередкованого імунітету до антигенів [8]. початкових етапах алкогольна печінкової тканини продемонстровано Метою дослідження було абстиненція здатна призвести до повної багатьма дослідженнями [8]. проаналізувати вплив преднізолону на клініко-лабораторної редукції і значного Багатофакторне ураження печінки із показники імунної, окисно-відновної покращення морфології печінки [5,8]. залученням різних патогенетичних систем та цитокіни при Проте, у ряді випадків цитотоксична механізмів ускладнює терапію, субкомпенсованому ЦП вірусно-взаємодія між Т-лімфоцитами та прискорюючи розвиток ускладнень алкогольного генезу мінімальної та гепатоцитами сприяє формуванню і захворювання і летального фіналу. Відтак помірної активності, визначити до-подальшому прогресуванню алко-пошук оптимальної етіопатогенетичної цільність їх призначення. гольного ушкодження печінки, терапевтичної комбінації і маркерів У дослідження відібрали 53 хворих на обмежуючи можливість зворотнього контролю ефективності лікування субкомпенсований ЦП алкогольно-розвитку захворювання [3]. залишається актуальним питанням вірусного походження мінімальної і помірної активності. Середній вік хворих Самостійне звернення хворих до клінічної гепатології [1]. становив (47,7±8,2) роки із переконливим лікарів частіше всього відбувається на Етіологічна терапія алкогольно-етапі субкомпенсованого, рідше вірусного ураження печінки полягає в домінуванням пацієнтів працездатного декомпенсованого цирозу печінки (ЦП). повній абстиненції та проведенні віку. Співвідношення чоловіків до жінок На цих стадіях хвороби одним з противірусної терапії. Проте, алкоголь – 1,8:1. Верифікацію нозології основних стимуляторів вивільнення із сам по собі відноситься до чинників, що здійснювали за протоколом надання непаренхіматозних клітин прозапальних зменшують вірогідність позитивної медичної допомоги за спеціальністю цитокінів є ендотоксини. Встановлений відповіді і збільшує вірогідність важких «Гастроентерологія» (наказ МОЗ України паралелізм між біологічними ефектами ускладнень специфічної терапії. Тому № 271 від 13.06. 2005 р.). Можливість цитокінів і клінічними проявами часто приходиться відмовлятися від патогенного впливу алкоголю з'ясовували алко-гольної хвороби [8]. Здатність терапії інтерфероном, шукаючи методом анкетування. Всіх пацієнтів із цитокінів стимулювати проліферацію можливості патогенетичного впливу на алко-гольним анамнезом тестували на фібробластів, утворення колагену, процеси прогресування ЦП. Оскільки, за наявності маркерів вірусного гепатиту – пригнічувати метаболізм ліків забезпечує рядом повідомлень, а також за HBs-Ag, HCV-Ab, RNC-HVC, DNC-HVD прогресування ЦП [4]. Доведена результатами власних спостережень, у сертифікованих лабораторіях міста

Табл. 1

Динаміка показників імунітету, окисно-відновної системи, цитокінів 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 ⁺ , %	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 ⁺ , %	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: * – достовірні різниця із контролем (p<0,05);					
** – достовірні різниця між даними до і після лікування (p<0,05) ;					
#* – достовірні різниця між даними в ОГ і ГП (p<0,05).					

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 (88,7%), набряково-асцитичним синдромом (20,8%). Нашкірні ознаки печінкової недостатності виявлено у 84,9% хворих, гепатомегалію – у 100%, гепатоприйняти методиками показників спленомегалію – у 41,5%. Лабораторні імунограми – Т-лімфоцитів (CD3⁺), їх дослідження виявили нормохромну анемію I ступеня у 35,8% хворих, цитолітичний синдром – у 100% (мінімальний – у 45,3%, помірний – у 54,7%), В-лімфоцитів (CD19⁺), циркулюючих холестатичний – у 58,5%, мезенхімально-імунокомплексів (ЦІК); показників запальний – у 71,7%. Основними окисно-відновної системи – малонового у складення у групі досліджуваних були портальна гіпертензія (100%), дисмутази (СОД), а також про- та печінково-китинна 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-лімфопенію, В-лімфоцитоз, наростання ІРІ, нагромадження ЦІК. Зміни окисно-відновної системи полягали у вірогідному (79,2%), кишковою диспепсією (77,4%), 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-ліпосву кислоти 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, цитокінів 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 ІРІ ($p < 0,05$), зменшення концентрації ЦІК ($p < 0,05$), МДА ($p < 0,05$) і TNF-α ($p < 0,05$) порівняно із початковим рівнем, а деякі величини (МДА, ІРІ) 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 ІРІ 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 ІРІ, ЦІК, TNF-α, IL-4 результати лікування пацієнтів ОГ були суттєво кращими за ГП.

Моніторування 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, цитокінів 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 ⁺ , %	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 ⁺ , %	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 цітокінового 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-х – ігнорування лікарськими рекомендаціями, у 2-х із ГП – не з'ясовано. Ці півроку порівняно із ГП. При цьому особи із подальшого спостереження були покращення сумарного результату виключені. Таким чином, через 6 місяців в ОГ входило 24 чоловік, у ГП – 18. субкомпенсований ЦП помірної активності.

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- α ОГ і ГП суттєво не різнилися між собою. Проте, досягнення суттєво кращого результату за означеними показниками в ОГ через 1

Отже, використання преднізолону у комплексній терапії субкомпенсованого ЦП помірної активності є виправданим, оскільки сприяє гальмуванню імунних, окисно-відновних порушень, зумовлюючи зменшення прозапальних цитокінів, сприяючи стабілізації функціональної активності печінки.

Література

1. Бабак 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.
2. Буверов А.О. Окислительный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктал. – №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. Пеганов В.А. Профиброгенные 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., колопроктал. – № 5. – 2002. – С.4-9.
6. Стародуб Е.М., Самогальська О.Є., Лазарчук Т.Б. Клініко-імуннологічні аспекти алкогольного та вірусно-алкогольного циррозу печінки // Сучасна гастроентерологія. – №6 (44). – 2008. – С.27-32.
7. Хазанов А.П. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктал. – №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. Мухина. – 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.

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 систем, 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.