

О.О. Фурик, О.В. Рябокони

## ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ АЛКОГОЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Запорізький державний медичний університет

*Встановлено, що гострий гепатит В у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризується більш вираженим дисбалансом цитокінового статусу за рахунок нижчого рівня інтерлейкіну-2 й вищого вмісту інтерлейкіну-8, а також найвищими показниками вмісту нітритів, спонтанної окисної модифікації білків крові та найнижчим вмістом L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без цього супутнього фактору. У період реконвалесценції зазначені зміни у хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки поєднуються з вищим рівнем цитолізу печінкових клітин, частішою циркуляцією в крові HBsAg та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg.*

**Ключові слова:** гострий гепатит В, алкогольне ураження печінки, цитокіни, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Гепатит В (ГВ) залишається однією з найважливіших проблем сучасної інфектології [1, 2]. Багаторічне вивчення епідеміологічних особливостей цієї інфекції, розробка профілактичних програм з впровадженням вакцинації не дали змогу ліквідувати хворобу [3]. Щорічно первинно інфікуються HBV більше 50 млн і приблизно 2 млн людей вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з цією інфекцією [4], а серед усіх причин смертності HBV займає 10-те місце у світі [5]. ГВ небезпечний можливістю розвитку тяжких форм та трансформацією в хронічний у 10-15 % хворих [6].

На перебіг гострого ГВ та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема коінфікування іншими вірусами гепатитів, наявність супутніх уражень печінки невірусного генезу. Серед комбінованих уражень печінки особлива увага на сьогодні приділяється вірусно-алкогольним [7].

Відомо, що тривале вживання алкоголю призводить до різних порушень структури та функцій печінки, що представлені стеатозом, стеатогепатитом або навіть цирозом печінки [8]. Доведено негативний вплив алкоголю на перебіг хронічного ГВ, що полягає в пришвидшенні темпів прогресування захворювання з формуванням цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [9].

Провідну роль в патогенезі багатьох захворювань печінки відіграють імунні реакції, зокрема зрушення в цитокіновому балансі, оскільки саме цитокіни беруть безпосередню участь у розвитку запалення, адекватної імунної відповіді та регенерації печінки [10]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при захворюваннях печінки, а незбалансованість продукції цитокінів Т-хелперами 1-го і 2-го типів відіграє важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HBV-інфекції [11]. На сьогодні до кінця не з'ясовані механізми вірусно-алкогольних уражень печінки, а в сучасній літературі представлені поодинокі роботи щодо ролі цитокінів при алкогольному ураженні печінки [12-14].

Відомо, що ефективність імунної відповіді організму тісно пов'язана з функціональним станом оксидантної та антиоксидантної систем [15]. Розвиток окисного стресу, обумовлений порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, призводить до генерації активних форм кисню, що пошкоджують клітинні мембрани та тісно пов'язані з безліччю патологічних змін в організмі [16-18].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню ГВ, клініко-патогенетична роль змін цитокінового статусу та показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ із наявністю супутнього алкогольного

ураження печінки залишаються недостатньо визначеними.

Мета роботи – визначити особливості змін цитокинового статусу та прооксидантно–антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в динаміці захворювання.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням було 64 хворих на гострий ГВ, які проходили лікування у відділенні вірусних гепатитів № 2 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Вік хворих від 18 до 67 років (чоловіків – 36, жінок – 28). У 29 (45,3 %) пацієнтів діагностовано тяжкий, у 35 (54,7 %) – середньотяжкий перебіг захворювання. Діагноз гострого ГВ встановлено за результатами клініко-епідеміологічних, біохімічних, інструментальних досліджень, підтверджено виявленням в крові відповідних маркерів (HBsAg, HBeAg, IgM anti-HBcor, HBV-DNA). Маркери інших вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції були негативні. Всі хворі були включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою пацієнта.

Методом імуноферментного аналізу визначали вміст у сироватці крові інтерлейкінів (ІЛ), а саме ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, туморнекротичного фактору альфа (TNF- $\alpha$ ) (Bender Med Systems, Австрія) та IgG anti-HBeAg (Вектор Бест, Новосибірськ). Спектрофотометричним методом досліджували вміст у сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, каталази, окисної модифікації білків крові, а саме альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетондинітрофенілгідразонів (КФГ). Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну у сироватці крові. Всі дослідження за період спостереження проводили двічі: при ушпиталенні хворих (період розпалу захворювання) та на момент виписки зі стаціонару (період реконвалесценції). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Усі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

При формуванні груп користувались класифікацією вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [19]. Хворі на гострий ГВ були розділені на групи: I група – 22 пацієнти з супутнім алкогольним ураженням печінки; II група – 42 хворих без супутнього ураження. Всі пацієнти одержували традиційну базисну терапію.

Отримані результати досліджень статистично опрацьовані з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметич-

ної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілкоксона; між якісними ознаками – метод  $\chi^2$ . Для оцінки міри зв'язку між ознаками використовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнту кореляції (r).

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клініко-біохімічних даних виявлено, що у хворих обох груп мав місце продромальний період тривалістю в середньому ( $5,8 \pm 0,5$ ) доби. У більшості пацієнтів варіант перебігу продрому був змішаним (54,5 і 57,1 % відповідно у пацієнтів I і II групи), переважали диспепсичні (72,7 і 69,0 %) і астено-вегетативні (50,0 і 39,3 %) прояви, рідше реєструвалися грипоподібні (22,7 і 31,0 %) й артралгічні ознаки (22,7 і 23,8 %). У 4 (9,5 %) хворих II групи в продромальному періоді реєструвався уртикарний висип. При госпіталізації пацієнти скаржились на слабкість (86,4 і 83,3 %), зниження апетиту (63,6 і 69,6 %), нудоту (13,6 і 28,6 %), тяжкість у правому підребер'ї (22,7 і 14,3 %). Проте лише у хворих I групи, які мали супутнє алкогольне ураження печінки, були відзначені геморагічні прояви (3; 13,6 %) та свербіж шкіри (2; 9,1 %).

За результатами УЗ-дослідження в розпал захворювання у пацієнтів I групи частіше ( $\chi^2=5,15$ ,  $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів II групи, реєструвалося збільшення розмірів печінки: у 21 (95,4 %) проти 30 (71,4 %) відповідно; ознаки гепатомегалії у хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки частіше ( $\chi^2=21,28$ ,  $p<0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи, поєднувалися з ознаками дифузного підвищення ехогенності паренхіми печінки: у 15 (68,2 %) проти 5 (11,9 %) хворих. До того ж, у пацієнтів I групи частіше ( $\chi^2=5,39$ ,  $p<0,05$ ), ніж у хворих II групи, відзначено збільшення розмірів селезінки: у 14 (63,6 %) проти 14 (33,3 %) пацієнтів відповідно. Крім того, лише у 8 (36,4 %) хворих I групи в розпал захворювання мали місце ознаки транзиторної портальної гіпертензії, що проявилось розширенням селезінкової вени.

У період розпалу гострого ГВ середні показники основних біохімічних параметрів хворих I групи мали тенденцію до більш високих, проте статистично не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від відповідних параметрів хворих II групи: вміст загального білірубину склав ( $185,2 \pm 12,8$ ) і ( $164,7 \pm 7,8$ ) мкмоль/л, активність АЛТ в сироватці крові ( $9,6 \pm 0,4$ ) і ( $9,2 \pm 0,3$ ) ммоль/(год $\times$ л) відповідно. Аналіз маркер-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного профілю показав, що у всіх хворих на гострий ГВ позитивними були HBeAg, IgM anti-HBcor, при цьому частота виявлення HBeAg не відрізнялася в обох досліджуваних групах: у 13 (59,1 %) хворих I групи й у 19 (45,0 %) пацієнтів II групи.

Аналіз результатів дослідження параметрів цитокінового статусу хворих на гострий ГВ у періоді розпалу захворювання продемонстрував, що вміст у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та TNF- $\alpha$  у пацієнтів як із супутнім алкогольним ураженням

печінки, так й без цього супутнього фактору перевищували ( $p < 0,05-0,01$ ) показники здорових людей. Проте порівняння вмісту цих цитокінів у сироватці крові пацієнтів I та II груп продемонструвало, що вміст ІЛ-2 в сироватці крові хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки був нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих без цього супутнього фактору. Вміст ІЛ-8 в сироватці крові хворих I групи був, навпаки, вищим ( $p < 0,01$ ) за аналогічний показник пацієнтів II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на гострий ГВ в динаміці захворювання залежно від супутнього хронічного алкогольного ураження печінки ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на гострий ГВ (n=64)			
		I група (n= 22)		II група (n= 42)	
		при ушпиталенні	при виписці	при ушпиталенні	при виписці
ІЛ-2, пк/мл	4,59 $\pm$ 0,83	6,73 $\pm$ 0,60* ..	3,13 $\pm$ 0,57** ...	11,05 $\pm$ 1,53*	6,64 $\pm$ 0,80* ...
TNF- $\alpha$ , пк/мл	2,95 $\pm$ 0,12	3,67 $\pm$ 0,34*	1,83 $\pm$ 0,23* ...	3,96 $\pm$ 0,20*	3,73 $\pm$ 0,18*
ІЛ-6, пк/мл	0,73 $\pm$ 0,10	1,20 $\pm$ 0,11*	2,04 $\pm$ 0,14* ...	1,06 $\pm$ 0,08*	0,69 $\pm$ 0,04***
ІЛ-8, пк/мл	1,13 $\pm$ 0,06	7,29 $\pm$ 0,68* ..	2,35 $\pm$ 0,03* ...	5,83 $\pm$ 0,25*	1,90 $\pm$ 0,15***

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05$ ); \*\* – порівняно з показниками пацієнтів II групи ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – порівняно з показниками при ушпиталенні ( $p < 0,05-0,001$ ).

Зміни в цитокіновому статусі у хворих на гострий ГВ чітко поєднувалися зі зрушеннями в показниках прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Так, вміст у сироватці крові показників спонтанної ОМБ та нітритів був вищим, а вміст каталази нижчим ( $p < 0,05-0,001$ ) у хворих як із су-

путнім алкогольним ураженням печінки, так й без цього супутнього фактору, порівняно зі здоровими людьми. Проте порівняння цих параметрів показало, що вміст нітритів та показника АФГ ОМБ сироватці крові хворих I групи були вищими ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 2).

Таблиця 2

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання залежно від супутнього хронічного алкогольного ураження печінки ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на гострий ГВ (n=64)			
		I група (n=22)		II група (n=42)	
		при ушпиталенні	при виписці	при ушпиталенні	при виписці
L-аргінін (мкмоль/л)	26,70 $\pm$ 2,50	20,50 $\pm$ 1,37* ..	17,10 $\pm$ 1,16* ..	33,50 $\pm$ 2,09*	29,75 $\pm$ 2,48
Нітрити (мкмоль/л)	20,90 $\pm$ 3,17	62,36 $\pm$ 6,19* ..	62,00 $\pm$ 5,16* ..	39,00 $\pm$ 2,42*	23,54 $\pm$ 3,23***
АФГ ОМБ спонтанна, ум.од./г білка	2,01 $\pm$ 0,17	3,41 $\pm$ 0,37* ..	2,66 $\pm$ 0,21* ..	2,37 $\pm$ 0,13*	2,03 $\pm$ 0,22
КФГ ОМБ спонтанна, ум.од./г білка	1,64 $\pm$ 0,11	2,14 $\pm$ 0,18*	2,08 $\pm$ 0,15* ..	1,80 $\pm$ 0,15	1,55 $\pm$ 0,23
Каталаза, мккат/мг білка	31,97 $\pm$ 2,70	21,92 $\pm$ 1,87*	34,80 $\pm$ 2,68***	23,49 $\pm$ 2,80*	30,92 $\pm$ 3,80

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,05-0,001$ ); \*\* – порівняно з показниками пацієнтів II групи ( $p < 0,05-0,001$ ); \*\*\* – порівняно з показниками при ушпиталенні ( $p < 0,05-0,001$ ).

Зазначені зміни показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в бік активації вільнорадикального окислення поєднувалися зі змінами вмісту L-аргініну в сироватці крові, які мали різноспрямований характер у пацієнтів різних груп. Вміст L-аргініну в сироватці крові хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки виявився нижчим ( $p < 0,05$ ) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові був навпаки вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб (табл. 2).

Аналіз змін параметрів цитокінового статусу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу дав змогу зареєструвати певні відмінності динаміки параметрів, що вивчаються, у хворих на гострий ГВ залежно від наявності супутнього хронічного алкогольного ураження печінки. Період реконвалесценції супроводжувався зниженням ( $p < 0,05-0,01$ ) вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові хворих обох груп, порівняно з відповідними показниками в період розпалу гострого ГВ. Проте порівняльний аналіз показав, що у хворих I групи вміст ІЛ-2 в сироватці крові залишався нижче ( $p < 0,05$ ), а вміст ІЛ-8 вище ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів II групи. До того ж, на момент виписки зі стаціонару вміст ІЛ-2 у хворих із супутнім алкогольним ураженням печінки значно знизився й мав тенденцію до нижчого рівня ( $p > 0,05$ ) за аналогічний показник здорових людей. У хворих без супутнього ураження печінки (II група), на відміну від хворих I групи, в період реконвалесценції відзначено нормалізацію вмісту протизапальних цитокінів при збереженні підвищеного, порівняно зі здоровими людьми, вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (табл. 1).

Період реконвалесценції у хворих на гострий ГВ без супутнього ураження печінки (II група) супроводжувався зниженням ( $p < 0,05-0,01$ ) АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові та підвищенням ( $p < 0,01$ ) активності каталази, при цьому зазначені показники на момент виписки цих хворих зі стаціонару не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від аналогічних параметрів здорових людей. На відміну від хворих II групи, у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки (I група) показники АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові мали лише тенденцію до відновлення ( $p > 0,05$ ) в динаміці захворювання й залишалися вірогідно вищими ( $p < 0,05-0,01$ ) за аналогічні показники здорових людей. До того ж, у хворих I групи в динаміці практично незмінним залишався вміст нітритів у сироватці крові, що поєднувалося з триваючим зни-

женням вмісту L-аргініну в сироватці крові. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст нітритів, АФГ і КФГ ОМБ крові був вище ( $p < 0,01$ ), а вміст L-аргініну нижче ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи (табл. 2).

Виявлений у нашому дослідженні дисбаланс цитокінового статусу та показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що зберігається у хворих на гострий ГВ із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки й в періоді реконвалесценції, на нашу думку, відіграє певну роль в затримці видужання цих хворих. Це підтверджується триваючим більш вираженим синдромом цитолізу печінкових клітин в цей період. В реконвалесценцію на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ в сироватці крові хворих I групи відбувалося повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту в зазначений період залишалася вищою ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з супутнім алкогольним ураженням печінки і складала ( $2,33 \pm 0,17$ ) проти ( $1,82 \pm 0,07$ ) ммоль/(год $\times$ л) хворих II групи. Про затримку одужання хворих I групи, порівняно з пацієнтами II групи, свідчать також результати маркерного профілю пацієнтів. Так, у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки частіше ( $\chi^2=10,26$ ,  $p < 0,05$ ) зберігалася циркуляція в крові HBsAg (100,0 проти 64,3 %) та рідше ( $\chi^2=6,05$ ,  $p < 0,05$ ) реєструвалася сероконверсія з появою anti-HBeAg в сироватці крові (45,5 проти 76,1 %), ніж у хворих без супутнього ураження печінки.

Проведений кореляційний аналіз дозволив зареєструвати пряму кореляцію між активністю АлАТ в сироватці крові та вмістом ІЛ-6 ( $r=+0,34$ ,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=+0,76$ ,  $p < 0,01$ ) і показником спонтанної АФГ ОМБ крові ( $r=+0,38$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом білірубину в сироватці крові та показниками спонтанної ОМБ крові, а саме АФГ ( $r=+0,34$ ,  $p < 0,05$ ) і КФГ ( $r=+0,36$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-8 ( $r=+0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено зворотню кореляцію між активністю АлАТ в сироватці крові та показниками ІЛ-2 ( $r=-0,37$ ,  $p < 0,05$ ), каталазою ( $r=-0,94$ ,  $p < 0,01$ ); між вмістом білірубину в сироватці крові та каталазою ( $r=-0,38$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом TNF- $\alpha$  в сироватці крові та каталазою ( $r=-0,75$ ,  $p < 0,01$ ).

Дані сучасної літератури свідчать про значну роль взаємодій між про- та протизапальними цитокінами в перебігу вірусних гепатитів [20, 21]. Зокрема встановлено факт їх взаємного впливу на продукцію відповідних цитокінів: ІЛ-6 пригнічує

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вироблення TNF- $\alpha$ , надаючи тим самим протизапальну дію, завершуючи формування запального процесу [20, 21]. До того ж, в умовах окисного стресу й неконтрольованої реакції активних форм кисню переважають процеси нерегульованої модифікації білків, що в остаточному підсумку приводить до втрати їхньої біологічної активності, при цьому окисно модифіковані білки генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь [22]. Вживання алкоголю збільшує продукцію активних форм кисню, знижує рівень антиоксидантів та підвищує окисний стрес, збільшуючи токсичні впливи вільних радикалів [23]. До того ж, у хворих на гострий ГВ прозапальними цитокинами індукуються гостро фазові показники, зокрема оксид азоту, що є захисною реакцією, оскільки, як показано в сучасних дослідженнях, він здатний пригнічувати реплікацію ряду вірусів [24]. Система цитокинів та оксиду азоту бере участь у механізмі ураження печінки при гострій вірусній інфекції та тривалій персистенції гепатотропних вірусів [25]. При цьому відомо, що єдиним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін – відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [26]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль в підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження [27, 28]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргінину не забезпечує фізіологічні потреби [29]. Виявлений в нашому дослідженні у хворих на гострий ГВ із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки найбільш виражений дисбаланс в цитокиновому статусі, параметрах прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також низький вміст у сироватці крові L-аргінину, на нашу думку, обумовлюють затримку періоду реконвалесценції та необхідність удосконалення патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

### Висновки

1. Гострий ГВ у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в період розпаду характеризується частішим збільшенням розмірів печінки ( $\chi^2=5,15$ ,  $p<0,05$ ) в поєднанні з ознаками дифузного підвищення ехогенності її паренхіми ( $\chi^2=21,28$ ,  $p<0,01$ ), збільшенням розмірів селезінки ( $\chi^2=5,39$ ,  $p<0,05$ ), появою транзиторної портальної гіпертензії (36,4 %). Період реконвалесценції у цих хворих характеризується вищим рівнем цитолізу печінкових клітин ( $p<0,05$ ), частішою циркуляцією в крові HBsAg ( $\chi^2=10,26$ ,  $p<0,05$ )

та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg ( $\chi^2=6,05$ ,  $p<0,05$ ).

2. Цитокиновий статус хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки, порівняно з пацієнтами без цього супутнього фактору, характеризується більш вираженим дисбалансом за рахунок нижчого рівня IL-2 ( $p<0,05$ ) й вищого вмісту IL-8 ( $p<0,05$ ), що зберігається й в періоді реконвалесценції.

3. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризуються найвищими ( $p<0,05-0,01$ ) показниками вмісту нітритів, АФГ ОМБ та найнижчим ( $p<0,01$ ) вмістом L-аргінину в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без супутнього фактору.

4. Наявність супутнього хронічного алкогольного ураження печінки у хворих на гострий ГВ призводить до значніших порушень в цитокиновому статусі та прооксидантно-антиоксидантному гомеостазі, сприяючи затримці запального процесу та елімінації вірусу.

### Література

1. Андрейчин М.А. Цитокиновий баланс у хворих на хронічний гепатит С зі супутньою кріопатією / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 402-408.
2. Возианова Ж.И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Журнал Академії медичних наук України. – 2008. – Т.14, № 3. – С. 484-493.
3. Марієвський В.Ф. Епідеміологічні аспекти проблеми гепатиту В в Україні в сучасних умовах / [В.Ф. Марієвський, А.Л. Гураль, В.Р. Шагінян та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2008. – № 3(48). – С. 92-98.
4. Крамарев С.А. Хронический вирусный гепатит В у детей / С.А. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2. – С. 11-14.
5. Маев И.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В / И.В. Маев, Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Клин. медицина. – 2009. – № 8. – С. 7-12.
6. Рябоконь О.В. HBV- і HCV- асоційована гепатоцелюлярна карцинома / [О.В. Рябоконь, В.О. Туманський, Д.П. Іпатова та ін.] // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 29-36.
7. Зайцев И.А. Естественное течение вирусного гепатита В / И.А. Зайцев, Л.С. Бондарев, В.А. Мирошниченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С. 81-86.
8. Маевская М.В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии / М.В. Маевская, А.О. Буверов // РЖГК. – 2009. – № 2. – С. 14-19.
9. Хазанов А.И. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А.И. Хазанов, С.В. Плюсин, С.А. Белякин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 43-52.

10. Пасиешвили Л.М. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболелый пищеварительного канала / Л.М. Пасиешвили, М.В. Моргулис // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3 (17). – С. 8-11.
11. Малий В.П. Динаміка цитокинового профілю у пацієнтів з гострим і хронічним гепатитом В залежно від встановленого генотипу HBV / В.П. Малий, М.А. Тимкович // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 34-37.
12. Hill D.B. Increased plasma interleukin-6 concentration in alcoholic hepatitis / D.B. Hill, L. Marsano, D. Cohen // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 119, N 5. – P. 547-552.
13. Sheron N. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis / N. Sheron // Clin. Exp. Immunol. – 1991. – Vol. 84, N 3. – P. 449-453.
14. Daniel L.B. Increased plasma interleukin-8 concentration in alcoholic hepatitis / L.B. Daniel, S. Luis, J. Craig // Hepatology. – 1993. – Vol. 18. – P. 576-580.
15. Нагоев Б.С. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Б.С. Нагоев, Ж.Л. Боллоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 3. – С. 107-108.
16. Оксидативний стресс у больових с хроническим гепатитом С / [Л.В. Мороз, Е.Ф. Никондина, В.М. Дудник та ін.] // Междунар. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 84-87.
17. Карімов І.З. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як показник інтоксикації у післяопераційних хворих / І.З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 1. – С. 41-43.
18. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии / Ю.А. Владимиров // Биохимия. – 2004. – Т. 69, Вып. 1. – С. 5-7.
19. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під ред. Ю. Вороненка, В. Москаленка. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2000. – 680 с..
20. Иванова М.Р. Цитокиновый профиль у больових острым вирусными гепатитами В и С / М.Р. Иванова, Р.Х. Жемухова // Клини. лабор. диагностика. – 2009. – № 3. – С. 41-43.
21. Малий В.П. Изучение цитокинового статуса у больових острым вирусным гепатитом / В.П. Малий, Т.И. Лядова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 9-15.
22. Wuttge D.M. T-cell recognition of lipid peroxidation products breaks tolerance to self proteins / D.M. Wuttge, M. Bruzelius, S. Stemme // Immunology. – 1999. – Vol. 98, N 2. – P. 273-279.
23. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / [Hye-Lin, Hye-Jun Shin, M.A. Feitelson et al.] // World J. Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, N 48. – P. 6035-6043.
24. Reiss C.S. Does play a critical role in viral infections? / C.S. Reiss, T. Komatsu // J. Virol. – 1998. – Vol. 72, N 6. – P. 4547-4551.
25. Мороз Л.В. Рівень цитокинів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки / Л.В. Мороз // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 1. – С. 66-67.
26. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.
27. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.
28. Wink D.A. Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / D.A. Wink, J.A. Cook, R. Pacelli // Toxicol. Lett. – 1995. – Vol. 82-83. – P. 221-226.
29. Morris C.R. Dysregulated arginine methabolism, haemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.

### FEATURES DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B WITH CONCOMITANT CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DAMAGE

O.O. Furyk, O.V. Ryabokon

*SUMMARY. We show that acute hepatitis B in patients with concomitant chronic alcoholic liver characterized by a marked imbalance of cytokine status due to a lower level of interleukin-2 and a higher content of interleukin-8, the highest levels of nitrite content, spontaneous oxidative modifications of blood proteins and the lowest content of L-arginine in the blood serum in the dynamics of disease compared with patients without this concomitant factor. In the period of convalescence these changes in patients with acute hepatitis B with concomitant chronic alcoholic liver characterized combined with higher cytolysis of liver cells, often circulating in the blood of HBsAg seroconversion and less frequently with the advent of anti-HBeAg.*

**Key words:** acute hepatitis B, alcoholic liver damage, cytokines, prooxidant-antioxidant homeostasis.

Отримано 28.02.2012 р.