

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*SUMMARY. The aim of the work was the study of features of central and peripheral cytomegaloviral (CMV) etiology nervous system lesion in monoinfection or in combination with other viruses of herpes family. The analysis of the scientific sources on neuroinfection issue having the cytomegaloviral etiology, clinical course analysis and MRI-picture of 56 patients with neuroinfections caused by CMV or associations of the last one with other viruses of herpes family was carried out. The provided complex clinical case of polyneuropathy with tetraparesis progress against the background of the associated*

*herpes virus family infection activation (IgM CMV+IgM EBV in the blood), that was disguising itself as systemic lupus. The antiviral medicines and extracorporeal methods (plasmapheresis+ozonotherapy) were found as effective ones during the medical treatment of the patient. The conclusions were made about the necessity of investigations on herpes virus family for polyneuropathy patients, that will exclude the mistakes in diagnosing and will give possibility to prescribe the right therapy.*

**Key words:** neuroinfection, polyneuropathy, herpes virus family, cytomegalovirus.

© Рябокони О.В., Ушеніна Л.О., 2009  
УДК 616.36-002.2-008.9-07

**О.В. Рябокони, Л.О. Ушеніна**

# **ВМІСТ TNF- $\alpha$ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ПОКАЗНИК НОМА-IR У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ**

Запорізький державний медичний університет

*Проведені дослідження виявили, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з метаболічними факторами ризику встановлено найвищий вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові та показник НОМА IR. Наявність виявленої кореляції цих параметрів з виразністю абдомінального типу ожиріння, ступенем фіброзу та стеатозу печінки, за результатами гістологічного дослідження гепатобіоптатів, свідчить про важливу роль метаболічних факторів ризику в прогресуванні ХГС.*

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, метаболічні фактори ризику.

Хронічний гепатит С – актуальна проблема сьогодення, що пов'язано з прогресуючим перебігом, частим формуванням цирозу печінки. У сучасній літературі є багато робіт, присвячених визначенню впливу різних факторів на перебіг ХГС, однак роль метаболічних факторів ризику в прогресуванні ХГС залишається не з'ясованою. Протягом останніх років у медичній літературі активно обговорюється поєднання клініко-лабораторних порушень, що отримали загальну назву

«метаболічний синдром» (МС), поширеність якого складає до 25 % серед дорослого населення [1]. Важливим компонентом МС є абдомінальне ожиріння. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, більшою мірою іннервована, має густішу мережу капілярів і безпосередньо сполучається з портальною системою. При збільшенні вісцерального жиру в кровоносне русло через систему ворітної вени в печінку надходить надлишкова кількість вільних жирних кислот, що призводить до ряду порушень вуглеводного й жирового обміну в печінці. У той же час, унаслідок надлишкового їх надходження у кровоплин у скелетних м'язах розвивається інсулінорезистентність (ІР), що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [2, 3]. З іншого боку, дослідження останніх років свідчать про вплив реплікації HCV на розвиток ІР: HCV може безпосередньо впливати на інсуліновий каскад реакцій, пригнічуючи інсуліновий рецепторний субстрат [4]. Крім того, вісцеральна

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

жирова тканина здатна продукувати до 30 метаболічних сполук і гормонів, зокрема туморнекротизуючий фактор альфа (TNF- $\alpha$ ) [5, 6], який, з одного боку, відіграє важливу роль у прогресуванні фіброзу печінки при ХГС [7], а з іншого, TNF- $\alpha$  при наявності метаболічних факторів ризику розглядають як медіатор IP [5, 6]. Тому, на наш погляд, вплив метаболічних факторів ризику на перебіг ХГС заслуговує поглибленого вивчення.

Мета роботи – визначити вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові, показник HOMA-IR та оцінити їх клініко-патогенетичне значення у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням було 90 хворих на ХГС, які проходили обстеження у гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Середній вік хворих (39,2 $\pm$ 1,2) року. Чоловіків було 60, жінок – 30. Середня тривалість захворювання склала (4,1 $\pm$ 0,4) року. При діагностиці ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994). Морфологічно діагноз підтверджено у 42 хворих. Гістологічне дослідження гепатобіоптатів проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором В.О. Туманським. Ступінь фіброзу печінки оцінювали за шкалою METAVIR [8], а стеатозу – за кількістю гепатоцитів з ліпідними включеннями [9].

При формуванні груп хворих користувалися критеріями діагностики МС, що були запропоновані Міжнародною Федерацією Діабету (IDE) у 2005 р. на 1-му Всесвітньому конгресі з МС [10]. Хворі на ХГС були розділені на групи: I група – 55 хворих з метаболічними факторами ризику: наявність у всіх пацієнтів абдомінального типу ожиріння (підтверджено збільшенням: окружності талії в середньому у чоловіків до (104,9 $\pm$ 1,6), у жінок – до (97,3 $\pm$ 2,4) см; коефіцієнту відношення окружності талії до окружності стегон; індексу маси тіла), яке поєднувалося у 23 (41,8 %) хворих з підвищеним рівнем глюкози у крові до (6,9 $\pm$ 0,4) ммоль/л; у 44 (80,0 %) – з підвищенням систолічного та у 37 (67,3 %) – діастолічного артеріального тиску; у 28 (37,8 %) – зі змінами ліпідограми (підвищення рівня тригліцеридів або зниження ліпопротеїдів високої щільності); II група – 35 пацієнтів без цих факторів (група порівняння). Контрольна група – 15 здорових осіб.

Вміст TNF- $\alpha$  та інсуліну у сироватці крові досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для кількісного виміру (BIOSOURCE, EUROPE S.A. та DRG, Німеччина) та приладу DigiScan-400 (Австрія). Підрахунок результатів здійснювали в автоматичному режимі з використанням програми DigiWin Version

3.30 (License № 8252). IP вимірювали методом «гомеостатичної» моделі (HOMA IR), що розраховували на підставі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові (у нормі HOMA-IR менше 2,77) [11].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмах Excel й Statistica 6.0 for Windows.

### Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клінічної симптоматики виявлено, що у хворих обох досліджуваних груп превалювали астено-вегетативні прояви та відзначалася тяжкість у правому підребер'ї. Однак у хворих I групи частіше, ніж у пацієнтів групи порівняння, спостерігалися астено-вегетативні ознаки (61,8 проти 37,1 %), артралгії (12,7 проти 5,7 %), тривалий субфебрилітет (10,9 проти 3,3 %), свербіж шкіри (10,8 проти 6,7 %), епізоди холурії (9,5 проти 2,9 %), позапечінкові прояви (50,9 проти 22,9 %), гепатомегалія (81,8 проти 51,4 %) і спленомегалія (50,0 проти 34,3 %).

Порівняльний аналіз цитолітичного синдрому дав змогу зареєструвати вищий рівень активності АлАТ у хворих на ХГС з наявністю метаболічних факторів ризику, який склав (2,76 $\pm$ 0,24) проти (1,75 $\pm$ 0,18) ммоль/(л $\times$ год) ( $p < 0,01$ ) у хворих II групи. При цьому у пацієнтів I групи в 3 рази рідше реєструвалася нормальна активність АлАТ у сироватці крові й в 1,5 рази частіше відзначалося підвищення активності цього ферменту в межах від 3 до 10 норм, порівняно із пацієнтами II групи.

У хворих на ХГС за наявності метаболічних факторів ризику майже в 2 рази частіше (45,8 проти 22,2 %,  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів II групи, зареєстровано виражений стеатоз печінки з наявністю ліпідних включень в 30-70 % (S 2) або в понад 70 % гепатоцитів (S 3). Крім того, у хворих I групи в 1,5 рази частіше відзначено наявність тяжкого фіброзу з трансформацією в цироз печінки (58,3 проти 38,8 %,  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ризику (табл. 1).

За результатами дослідження вмісту TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику виявлено підвищення рівня цього цитокіну ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими людьми. На відміну від пацієнтів основної групи, у хворих на ХГС II групи вміст TNF- $\alpha$  мав лише тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ). Порівняльний аналіз зазначив вищий ( $p < 0,05$ ) вміст TNF- $\alpha$  у пацієнтів з метаболічними факторами ризику, ніж у хворих без цих факторів (табл. 2). Найвищий

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Виразність стеатозу та ступінь фіброзу печінки у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику

Група	Виразність стеатозу печінки		Ступінь фіброзу печінки	
	S0-S1	S2-S3	F1-F2	F3-F4
I (n=24)	13 (54,2 %)	11 (45,8 %)	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)
II (n=18)	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	11 (61,2 %)	7 (38,8 %)

вміст TNF- $\alpha$  у хворих на ХГС з вищезазначеними метаболічними факторами ризику поєднувався з розвитком гіперінсулінемії (табл. 2). Так, у пацієнтів I групи вміст інсуліну в сироватці крові

перевищував показник здорових людей в 2 рази, на відміну від пацієнтів II групи, в яких рівень цього гормону перевищував показник контролю лише на 46,8 %.

Таблиця 2

Вміст TNF- $\alpha$  та інсулінорезистентність у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику (M $\pm$ m)

Показник	Здорові люди (n=15)	Хворі на ХГС	
		I група (n=55)	II група (n=35)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	7,20 $\pm$ 1,28	12,41 $\pm$ 0,98 <sup>*, **</sup>	9,42 $\pm$ 0,93
Інсулін, мкл Од./мл	11,57 $\pm$ 1,46	23,36 $\pm$ 1,68 <sup>*, **</sup>	16,98 $\pm$ 1,25 <sup>*</sup>
НОМА-IR	2,01 $\pm$ 0,19	5,63 $\pm$ 0,37 <sup>*, **</sup>	3,18 $\pm$ 0,26 <sup>*</sup>

Примітки: \* різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми (p<0,05-0,01); \*\* – порівняно з II групою (p<0,05-0,01).

Аналіз показника НОМА-IR продемонстрував, що найвищим він був у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику як порівняно з контролем, так і з пацієнтами без цих факторів (табл. 2). Крім того, слід зазначити найчастішу реєстрацію підвищення показника НОМА-IR, що відображає ступінь IP, у хворих I групи – 47 (85,4 %) проти 18 (51,4 %) пацієнтів II групи.

Проведений корелятивний аналіз дозволив виявити позитивний зв'язок середньої сили між показниками TNF- $\alpha$  та індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння (r=+0,42), рівнем гіперглікемії (r=+0,32), ступенем фіброзу печінки (r=+0,34); між вмістом інсуліну в сироватці крові та коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон (r=+0,44); між показником НОМА-IR та індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння (r=+0,48), коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон (r=+0,34), ступенем фіброзу (r=+0,38) і стеатозу печінки (r=+0,40).

Виявлені в нашому дослідженні у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику найвищий вміст TNF- $\alpha$  та інсуліну в сироватці крові, високий показник НОМА-IR, кореляція між цими параметрами та ступенем морфологічних змін в печінці, а також такими факторами як індекс маси тіла у

пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння, коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон, рівнем гіперглікемії, на наш погляд, свідчать про важливу роль компонентів МС у прогресуванні хронічної HCV-інфекції. Відомо, що висока концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові хворих на хронічні гепатити опосередковано посилює апоптоз гепатоцитів, що, у свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Ito і трансформації їх у міофібробласти [7]. За даними літератури, хворі з яскравими морфологічними змінами печінки при хронічному гепатиті мають вірогідно вищу внутрішньопечінкову готовність до TNF- $\alpha$  відповіді й вищий ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу [12]. При поєднанні основних компонентів МС і ХГС виникає підвищений ризик прогресуючого ураження печінки, тому що, з одного боку, HCV може безпосередньо впливати на інсуліновий каскад реакцій, пригнічуючи інсуліновий рецепторний субстрат [13], а з іншого боку, наявність абдомінального ожиріння призводить до порушення балансу медіаторів, що регулюють чутливість рецепторів до інсуліну [11]. У свою чергу, IP стає значним і незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [14]. У хворих на ХГС IP опосередкована дією прозапальних цитокінів і є основним патогенетичним

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

механізмом розвитку цукрового діабету [15]. За даними досліджень останніх років показано, що гіперінсулінемія підсилює проліферацію клітин гепатоцелюлярної карциноми *in vitro* [16], а розвиток цукрового діабету 2-го типу у хворих на ХГС з прогресуючим фіброзом печінки суттєво збільшує ризик розвитку цього наслідку [16].

### Висновки

1. ХГС у хворих із наявністю метаболічних факторів ризику характеризується яскравішою клінічною симптоматикою, значнішим синдромом цитолізу, збільшенням частки пацієнтів з тяжким фіброзом із трансформацією в цироз печінки F3-4 (58,3 проти 33,3 %,  $p < 0,05$ ), вищою часткою хворих із вираженим стеатозом печінки – S2-3 (45,8 проти 22,2 %,  $p < 0,05$ ).

2. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику зареєстровано найвищий вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові, рівень якого має позитивну кореляцію з індексом маси тіла у пацієнтів з наявністю абдомінального типу ожиріння, рівнем гіперглікемії, ступенем фіброзу печінки.

3. ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику характеризується найвищим показником НОМА IR, рівень підвищення якого має пряму кореляцію з глибиною абдомінального типу ожиріння, ступенем фіброзу та стеатозу печінки за результатами гістологічного дослідження гепатобіоптатів.

4. Метаболічні фактори ризику відіграють важливу роль у прогресуванні ХГС.

### Література

1. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective // Z. Arztl. Fortbild. Qualitat. – 2002. – V. 96. – P. 183-188.
2. Body weight and mortality among women / Manson J.E., Willertt W.C., Stampfer M.J. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 333. – P. 677-685.
3. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А. Взаимосвязь абдомінального ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 18-22.
4. Никитин И.Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 15-19.
5. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – V. 23, Suppl. 1. – P. 10-13.

6. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 2709-2716.

7. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells / Liu X., Wu H., Liu F. et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2001. – V. 9. – P. 15-17.

8. Batts K.P., Ludwin J. Chronic hepatitis an update on terminology and reporting // Amer. J. Surg. Pathol. – 1995. – V. 19, N 12. – P. 1409-1417.

9. Monto A., Alonzo J., Watson J.J. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol // Hepatology. – 2002. – V. 36. – P. 729-736.

10. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? // Терапия. Укр. мед. вісник. – 2007. – №4. – С. 29-31.

11. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела // Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 21-27.

12. Knobler H., Schatter A. TNF- $\alpha$ , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad // Q. J. Med. – 2005. – V. 98. – P. 1-6.

13. Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 // Am. J. Patol. – 2004. – V. 165. – P. 1499-1508.

14. Hui J.M., Sud A., Farrell G.C. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C add fibrosis progression // Gastroenterology. – 2003. – V. 125. – P. 1695-1704.

15. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Epidemiology and pathogenesis / Lecube A., Hernandez C., Genesca J., Simo R. // Diabetes Care. – 2006. – V. 29. – P. 1140-1146.

16. Risk of development hepatocellular carcinoma at patients with a chronic hepatitis C with a diabetes 2 types / Veldt B.J. et al. // Hepatology. – 2008. – V. 47. – P. 1856-1862.

### CONTENT OF TNF- $\alpha$ IN BLOOD SERUM AND HOMA-IR PARAMETER AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH METABOLIC RISK FACTORS

O.V. Ryabokon, L.O. Ushenina

**SUMMARY.** As a result of the carried out researches it is revealed that at patients with chronic hepatitis C with metabolic risk factors the content of TNF- $\alpha$  in blood serum and HOMA-IR parameter is the highest. The availability of correlative connections between these parameters and the expressiveness of transabdominal obesity, the degree of fibrosis and steatosis of liver by the results of histological research testifies to the important role of metabolic risk factors in progressing chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic hepatitis C, metabolic risk factors.