

УДК 616.153.96-092:612.592

©І. Я. Господарський, К. В. Волинець, Х. О. Господарська, Н.І. Рега
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”
КЗ ТОР “Тернопільська університетська лікарня”

ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С – Досліджено вплив препарату урсодезоксихолевої кислоти на продукцію цитокінів у хворих на хронічний гепатит С. Виявлено регулювальну дію медикаменту на цитокіновий баланс у таких пацієнтів. Максимально виражений ефект засобу проявився у хворих із супутньою криопатією 2-го типу.

ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ БАЛАНС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С – Исследовано влияние препарата урсодезоксихолево-вой кислоты на продукцию цитокинов у больных хроническим гепатитом С. Выявлено регулирующее действие медикамента на цитокіновий баланс у таких пацієнтів. Максимально выраженный эффект средства проявился в больных с сопутствующей криопатией 2-го типа.

THE INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON CYTOKINE BALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C – A studying of ursodeoxycholic acid medicine influence on cytokine production in patients with chronic hepatitis C was performed. Regulatory action of the medicine on cytokine balance was revealed. The medicine had maximal effect in the patients with 2nd type accompanying cryopathy.

Ключові слова: хронічний гепатит С, криопатія, цитокіни, урсодезоксихолева кислота.

Ключевые слова: хронический гепатит С, криопатия, цитокины, урсодезоксихолева кислота.

Key words: chronic viral hepatitis C, cryopathy, cytokines, ursodeoxycholic acid.

ВСТУП У дослідженнях останніх років виявлено опосередковані імунорегуляторні ефекти препаратів жовчних кислот, їх вплив на процеси холестази і цитолізу, антифібротичну й антиапоптотичну дії [1–3]. Попередні роботи свідчили про оптимізуючий вплив урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) на протівірусну та імунотропну дії препаратів інтерферону при їх комбінованому застосуванні [4]. Лише нещодавно підтверджено самостійний імунорегуляторний вплив цих засобів [3].

Саме цей аспект заслуговує на більш детальну увагу та подальше вивчення. Серед імунотропних ефектів УДХК – блокування гіперекспресії молекул HLA I на гепатоцитах, а також – аномальної експресії молекул HLA II на епітелії жовчних проток. За рахунок цього гальмується автоімунна відповідь цитотоксичних Т-лімфоцитів і NK-клітин проти структур печінки [3]. Інший аспект імунотропного впливу УДХК – регуляція синтезу про- і протизапальних цитокінів, медіаторів запалення (на кшталт простагландину Е тощо). Так, є публікації, що свідчать про пригнічення синтезу ІЛ-4, підвищення вироблення інтерлейкіну (ІЛ-2), інтерферону- α (ІФН- α) і туморонекротичного фактора- α (ТНФ- α), змінюючи при цьому співвідношення медіаторів Т-хелперів на користь субпопуляції 1-го типу [5].

На жаль, у дослідженнях останніх років немає одностайності щодо впливу препаратів жовчних кислот на

вироблення і баланс цитокінів. Так, є дані про пригнічення синтезу ІФН- α в мононуклеарних клітинах периферичної крові, а також – про збільшення продукції ІЛ-4 і 5 під впливом УДХК [6]. Більшість дослідників сходиться на думці, що її вплив залежить від початкового стану імунної системи на момент застосування: УДХК підвищувала вміст ІФН- α у мононуклеарах хворих на первинний біліарний цироз, але практично не впливала на його рівень у здорових людей та у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Підвищуючи вміст ІЛ-4 і 5 при автоімунному гепатиті, препарат не змінював його у здорових і у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією [5, 6].

Є навіть дані про те, що застосування УДХК впливало на експресію рецептора ІЛ-28b у потенційних нон-респондерів за цією ознакою [6].

З урахуванням сказаного вище, доцільно було б вивчити вплив УДХК на клінічний перебіг і цитокіновий баланс у хворих на ХГС з урахуванням факторів, які значною мірою впливають на формування імунної відповіді та продукцію інтерлейкінів. Одним з найважливіших таких чинників є також наявність криоглобулінемії (КГЕ) та її тип [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення впливу УДХК на клінічний перебіг і цитокіновий баланс у хворих ми обстежили 66 хворих на ХГС. Тривалість гепатиту в них була від 1 до 8 років. У дослідження не включали пацієнтів з супутньою HBV-інфекцією, ураженням печінки алкогольної етіології, а також із симптомами цирозу печінки. Маркери HCV визначали імуноферментним методом, HCV-РНК – у полімеразній ланцюговій реакції. Для встановлення вмісту криоглобулінів використовували методику [8], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 та 37 °С. Типи криоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. Урсодезоксихолеву кислоту (урсофальк) призначали по 25 мг/кг маси тіла протягом 2 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ При обстеженні у хворих на ХГС спостерігали значне зменшення продукції ІЛ-2 та ІФН- α , порівняно з показниками у практично здорових донорів крові (р<0,05). Натомість показники ІЛ-4, ІЛ-6 і ТНФ- α були достовірно підвищеними (р<0,05). Перелічені зміни свідчать про зниження рівня цитокінів, асоційованих з Т-хелпер-1-імунною відповіддю (ІЛ-2, ІФН- α), на тлі наростання тих, які зв'язані з активністю Т-хелперів 2-го типу (табл. 1). Отримані результати вказують на домінування активності Т-хелперів 2-го типу, що зумовлює не-ефективний вірусний захист і призводить до хронізації інфекції. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень [5]. Окрім того, у хворих на ХГС була достовірно знижена продукція інтерферону.

У пацієнтів з криопатією 2-го типу перелічені зміни були виражені значно сильніше, а дисбаланс цитокінів

Таблиця 1. Динаміка вмісту цитокінів протягом 2 місяців лікування УДХК

Група	ІЛ-2, пг/мл		ІЛ-4, пг/мл		ІЛ-6, пг/мл		ТНФ- α , пг/мл		ІФН- α , МО/мл	
	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
Перша (n=20)	72,2 \pm 2,3	90,2 \pm 4,9*	64,2 \pm 2,5	50,7 \pm 2,6*	8,9 \pm 1,2	8,6 \pm 0,7	75,0 \pm 2,8	32,2 \pm 2,1*	19,2 \pm 1,2	24,4 \pm 0,8*
Друга (n=21)	60,1 \pm 4,8*	132,2 \pm 7,2**	88,9 \pm 4,1*	52,7 \pm 2,0*	12,7 \pm 1,1	6,7 \pm 1,3*	89,3 \pm 1,6*	32,1 \pm 2,0*	16,7 \pm 1,8	29,8 \pm 0,9*
Третя (n=25)	112,2 \pm 9,8*	116,2 \pm 7,8	36,3 \pm 2,8*	34,1 \pm 3,8**	18,6 \pm 0,8*	18,2 \pm 0,6*	46,7 \pm 3,4*	42,1 \pm 4,2*	25,6 \pm 2,1*	27,1 \pm 3,1
Донори	192,2 \pm 10,1		10,4 \pm 1,2		5,4 \pm 1,4		21,2 \pm 1,8		35,6 \pm 2,2	

Примітки: 1) * – достовірність різниці з показником до лікування ($p < 0,05$);

2) * – достовірність різниці з показником у другій групі ($p < 0,05$).

– значно глибшим (табл. 2). З урахуванням отриманих показників можна пояснити більш глибокі зміни в роботі імунної системи таких хворих, порівняно з пацієнтами без супутньої КГЕ, а також швидкий розвиток у них цирозу печінки [9].

Разом з тим, за наявності КГЕ 3-го типу спостерігали найменш виражені зміни показників досліджуваних цитокінів і менш глибокий дисбаланс порівняно з пацієнтами без супутньої кріопатії. Це узгоджується з даними інших робіт [5] і наших попередніх досліджень [10], які свідчать про менш виражені зміни показників імунної відповіді та біохімічних показників функції печінки, значно меншу ймовірність розвитку цирозу. Рівень інтерферону в таких пацієнтів був найвищим серед усіх обстежуваних. Але при цьому у хворих із супутньою кріопатією 3-го типу відмічено найвищі серед обстежуваних груп показники ІЛ-6, що за свідченнями інших дослідників [11], пов'язано з розвитком позапечінкових ускладнень.

Прийом УДХК у хворих на ХГС значною мірою усував цитокіновий дисбаланс (табл. 2), проте не відновлював вмісту жодного з досліджуваних цитокінів до

нормальних показників. Застосування УДХК сприяло зниженню вмісту Т-хелпер-2-асоційованих цитокінів і наростанню – Т-хелпер-1-асоційованих імунопептидів. Усі перелічені зміни (окрім рівня ІЛ-6) були достовірними ($p < 0,05$). У хворих із супутньою кріопатією 2-го типу лікувальний ефект УДХК був більш вираженим, а зміни концентрації цитокінів більш глибокими ($p < 0,05$). Під впливом терапії в обстежуваних з 2 типом кріопатії збільшився рівень ендogenous інтерферону. На противагу цьому, при кріопатії 3-го типу ефект УДХК був мінімальним, а після 2-місячного курсу лікування не відмічено достовірних змін у концентрації цитокінів.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про цитокінорегульований вплив УДХК. Її корегуючий ефект на баланс цитокінів максимальний у випадках найглибшого його порушення, а також у випадках найбільш вираженого домінування активності Т-хелперів 2-го типу, тобто у пацієнтів з кріопатією 2-го типу. У випадку кріопатії 3-го типу цитокіновий дисбаланс був найменш вираженим, а регульований вплив УДХК – мінімальним.

Таблиця 2. Динаміка балансу цитокінів протягом 2 місяців лікування УДХК

Група	ІЛ-2/ІЛ-4		ТНФ- α /ІФН- α	
	до	після	до	після
Перша (n=20)	1,1 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1*	3,9 \pm 0,4*	1,3 \pm 0,1*
Друга (n=21)	0,7 \pm 0,1	2,5 \pm 0,1*	5,3 \pm 0,4	1,1 \pm 0,1*
Третя (n=25)	3,1 \pm 0,2*	3,4 \pm 0,2*	1,8 \pm 0,2*	1,5 \pm 0,1
Донори	18,4 \pm 0,4		0,6 \pm 0,1	

Примітки: 1) * – достовірність різниці з показником до лікування ($p < 0,05$);

2) * – достовірність різниці з показником у другій групі ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування УДХК сприяє відновленню цитокінового балансу у хворих на ХГС, сприяючи збільшенню рівня Т-хелпер-1-цитокінів у випадку зниження їх продукції, і зменшенню – Т-хелпер-2-цитокінів при підвищеному їх рівні.

ВИСНОВКИ 1. Призначення УДХК забезпечує збільшення рівня Т-хелпер-1-цитокінів у випадку зниження їх продукції, і зменшення – Т-хелпер-2-цитокінів при підвищеному їх рівні.

2. Застосування препарату сприяє відновленню цитокінового балансу в пацієнтів з ХГС.

3. Максимальний цитокінорегульований ефект УДХК проявляє у пацієнтів з кріопатією 2-го типу.

4. Імунотропний вплив УДХК у хворих на ХГС без супутньої кріопатії менш виражений.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ворожбит О. Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. Б. Ворожбит. – К., 2006. – 20 с.
2. Scholtes C. Enhancement of genotype 1 hepatitis C virus replication by bile acids through FXR / C. Scholtes, O. Diaz, V. Icard // J. Hepatol. – 2008. – N 48(2). – P. 192–199.
3. Patton J. B. Bile Acids Promote HCV Replication through the EGFR/ERK Pathway in Replicon-Harboring Cells / J. B. Patton, D. George, K. O. Chang // Intervirology. – 2011. – N 54. – P. 339–348.
4. Combined treatment of chronic hepatitis C with interferon-alpha and taurodeoxycholic acid / M. Angelico, C. Gandin, C. Del Vecchio [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 23. – P. 61–68.
5. Цитокины мононуклеарных клеток в эффектах урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных болезнях пе-

чени / А. В. Ягода, Н. И. Гейвандова, Н. Д. Селезнева // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. В колопрокт. – 1999. – № 6. – С. 37–40.

6. Сієньа А. IL28B polymorphism as a predictor of antiviral response in chronic hepatitis C / А. Сієньа, М. ВосіНега-Јасік, І. Sobczyk-Krupiarz // World. J. Gastroenterol. – 2012 – Vol. 21, N. 18(35). – P. 4892–4897.

7. Вермель А. Е. Криоглобулины и криоглобулинемия / А. Е. Вермель // Клин. Мед. – 2000. – № 12. – С. 14–19.

8. Господарський І. Я. Спосіб діагностики криоглобулінемії. – Деклараційний патент на корисну модель // 2005. – Бюл. № 9.

9. Pellicano R. Epatopatia cronica da HCV e crioglobulinemia. Lo spettro clinico associato / R. Pellicano, N. Leone, I. A. Maiocco // Minerva Med. – 2009. – Vol. 90, N 1–2. – P. 1–5.

10. Господарський І. Я. Криопатії та імунний статус при хронічних гепатитах В і С / І. Я. Господарський // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 4. – С. 46–48.

11. Шульпекова Ю. О. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1-3-ростковой цитопенией в крови / Ю. О. Шульпекова, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. и колопрокт. – 2001. – № 6. – С. 58–64.

Отримано 11.02.13