

## АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ ІL-4, ІL-10 І TNF З БІОХІМІЧНИМИ І ІМУНОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА ХГС

К.Н. Усиченко, К.М. Усиченко, Ю.І. Бажора

**Резюме.** У статті представлені дослідження генетичного профілю (IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A) і TNF $\alpha$  (G308A), клінічних і біохімічних показників у 100 хворих на хронічний гепатит С, які проживають в Одеському регіоні. Проведений їх кореляційний аналіз між собою з метою виявлення можливих маркерів тяжкості перебігу захворювання та його прогнозу.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, прогресування захворювання, поліморфізм генів цитокінів

## THE ANALYSIS OF POLYMORPHISM'S ASSOCIATION OF CYTOKINE GENES IL-4, IL-10 AND TNF WITH BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

E. N. Usychenko, E.M. Usychenko, Yu.I. Bazhora

**Resume.** The article presents studies of the genetic profile IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A) and TNF $\alpha$  (G308A), clinical and biochemical indices in 100 patients with chronic hepatitis C living in the Odessa region. There is detection of possible markers of severity of the course of the disease and its prognosis.

**Key words:** chronic hepatitis C, disease progression, polymorphism of cytokine genes

УДК 616.833-092:616.36-002-036.7:[ -056.83

## ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ ХРОНІЧНИМ ВЖИВАННЯМ АЛКОГОЛЮ В ГЕПАТОТОКСИЧНИХ ДОЗАХ

О.О. Фурик, О.В. Рябоконт, Т.Є. Оніщенко,  
В.Г. Савельєв, Д.А. Задирака

**Резюме.** В роботі показано, що у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах відбуваються більш виражені функціональні порушення стану вегетативної нервової

*системи із розвитком вегетативного дисбалансу у бік ваготонії, які зберігаються і в періоді реконвалесценції.*

**Ключові слова:** *гострий гепатит В, варіабельність ритму серця, алкоголь*

**Актуальність.** Гепатит В залишається актуальною проблемою охорони здоров'я багатьох країн світу. Незважаючи на високу ефективність профілактичних заходів, щорічно первинно інфікуються вірусом гепатиту В (НВV) більше 50 млн і приблизно 2 млн людей вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з цією інфекцією [1]. Відомо, що гострий гепатит В (ГГВ) небезпечний можливістю розвитку тяжких форм, певним рядом клінічних проявів від гострої до хронічної інфекції (у 10-15 % хворих), цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [2]. Однак серед усіх форм гострої НВV-інфекції майже у 1 % пацієнтів розвивається фульмінантний гепатит, при якому смертність становить найвищий рівень - близько 70% [3].

Незважаючи на велику кількість наукових робіт, що присвячені вивченню патогенезу ГГВ, в останні роки увагу дослідників привертає визначення ролі вегетативної дисфункції, що супроводжується гуморальними змінами, пов'язаними із дисбалансом нейромедіаторів, гормонів та інших біологічно активних речовин [4]. При цьому одним з механізмів хронізації гепатитів різної етіології на сьогодні вважається порушення функціональної активності вегетативної нервової системи (ВНС) [4,5].

**Мета дослідження:** визначити динаміку біохімічних показників і спектральних показників варіабельності ритму серця у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах.

### **Матеріали та методи**

Під спостереженням було 113 хворих на гострий гепатит В, які проходили обстеження та лікування у відділенні № 2 Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня Запорізької обласної ради» за період 2013-2015 років. Усі хворі введені до дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою пацієнтів. Серед обстежених пацієнтів 66 (58,4 %) чоловіків й 47 (41,6 %) жінок. Всі пацієнти лікувалися базисними засобами й були обстежені двічі: при госпіталізації та на момент виписки зі стаціонару.

При розподілі хворих на ГГВ на групи враховували наявність чи відсутність хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах з використанням класифікації вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [6]. І групу склали 42 хворих із наявністю хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, II групу склали 71 хворий без цього фактору.

Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії проводили з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab-2000 за стандартною методикою, розробленою робочою групою Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [7]. Контрольну групу - 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), враховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак. Для оцінки ступеня зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчислення коефіцієнту кореляції (r).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

У результаті біохімічних досліджень крові в розпал ГГВ у хворих I групи середній показник вмісту загального білірубину у сироватці крові склав  $(203,8 \pm 11,5)$  мкмоль/л і був вищим ( $p < 0,05$ ) від цього показника  $(170,3 \pm 6,6)$  мкмоль/л пацієнтів II групи. При порівнянні виразності цитолітичного синдрому виявлено відсутність статистично значущої різниці між I та II групами ( $p > 0,05$ ). Так, активність АлАТ у сироватці крові хворих I групи складала  $(9,6 \pm 0,4)$  ммоль/год·л та  $(9,2 \pm 0,3)$  ммоль/год·л відповідно ( $p > 0,05$ ).

Дослідження функціонального стану ВНС у хворих I групи показало зниження ( $p < 0,01$ ), порівняно з показниками здорових людей, загальної потужності спектра ВРС (Total power), потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF) та потужності спектра низькочастотних коливань (LF), який відображає активність симпатичного відділу ВНС. Відзначено підвищення ( $p < 0,001$ ) потужності спектру високочастотних коливань (HF), що відображає активність парасимпатичного відділу. При аналізуванні відносного внеску окремих компонентів вегетативної регуляції встановлено зниження ( $p < 0,001$ ) частки симпатичних впливів (LF norm) та підвищення парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, порівняно зі здоровими особами. Зазначені вище зміни свідчать про розвиток парасимпатикотонії ( $p < 0,001$ ) у хворих I групи, що підтверджує зменшення індексу вегетативної регуляції у цих хворих на 58,5 %, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

**Спектральні показники ВРС при госпіталізації у хворих на ГГВ залежно від хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (M±m)**

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі (n=113)	
		I група (n=42)	II група (n=71)
Total power, мс <sup>2</sup>	4287,45±254,12	3056,27±255,91 *	3228,17±273,51 *
VLF, мс <sup>2</sup>	1698,02±151,36	1055,11±103,46 *	1149,25±189,13 *
LF, мс <sup>2</sup>	1545,87±97,33	628,12±77,76 *	661,69±112,04 *
LF norm, %	65,87±2,06	41,14±1,89 *	42,18±2,48 *
HF, мс <sup>2</sup>	749,13±71,22	2077,17±121,87 *	1963,31±121,48 *
HF norm, %	34,78±2,13	57,12±2,09 *	55,62±2,16 *
LF/HF	2,22±0,25	0,92±0,09 *	1,04±0,27 *

**Примітка.** \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами (p<0,05-0,01).

У хворих II групи, порівняно зі здоровими людьми, зареєстровано зниження (p<0,05–0,001) показника Total power ВРС, потужності спектра VLF, потужності спектра LF із підвищенням потужності спектра HF. Зазначені зміни свідчать не тільки про зменшення функціональної активності ВНС, але й про наявність вегетативного дисбалансу в бік ваготонії. Це підтверджує збільшення (p<0,001) частки HF norm на 59,9 % та зниження (p<0,001) частки LF norm на 36 % у загальному спектрі вегетативної регуляції й зниження (p<0,01) індексу вегетативного балансу на 53,1 %, порівняно зі здоровими людьми (табл. 1).

При порівняльному аналізі спектральних параметрів ВРС у хворих на ГГВ в період розпалу, залежно від наявності ознак хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, не встановлено (p>0,05) достовірних відмінностей змін в параметрах, що були досліджені (табл.1).

В період реконвалесценції на тлі нормалізації рівня загального білірубіну у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ у 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 I групи і склала (2,33±0,17) проти (1,82±0,07) ммоль/год·л хворих II групи.

При дослідженні функціонального стану ВНС при виписці у хворих I групи зареєстровано підвищення (p<0,05) потужності спектра VLF, у порівнянні з періодом розпалу, при цьому показник не відрізнявся (p>0,05) від аналогічного параметру здорових осіб. Крім того, у хворих I

групи відзначене достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення потужності спектру LF та зниження ( $p < 0,01$ ) потужності спектру HF, порівняно з показниками у період розпалу. Однак в цей період зберігався вегетативний дисбаланс, про що свідчила лише тенденція до підвищення ( $p > 0,05$ ) індексу вегетативного балансу порівняно з показником у період розпалу.

У період реконвалесценції у хворих II групи відзначена нормалізація показників Total power VPC та потужності спектра VLF, які на момент завершення лікування не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю ( $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих II групи зазначено достовірне підвищення ( $p < 0,01$ ) потужності спектру LF і зниження ( $p < 0,001$ ) потужності спектру HF, яке супроводжувалося зменшенням ( $p < 0,001$ ) частки HF norm та підвищенням ( $p < 0,05$ ) частки LF norm у загальному спектрі вегетативної регуляції, що підтверджувало підвищення ( $p < 0,001$ ) індексу вегетативного балансу. Однак і на момент завершення базисної терапії у хворих II групи в періоді реконвалесценції зберігалися певні ознаки вегетативної дисфункції: показники LF і LF norm залишалися нижче ( $p < 0,05$ ), а показник HF вище ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб.

Порівняльний аналіз встановив, що період реконвалесценції у хворих I групи супроводжується більш вираженою вегетативною дисфункцією за рахунок вищого на 33,6 % рівня ( $p < 0,05$ ) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника II групи.

Виявлений в нашому дослідженні у хворих на ГГВ в динаміці захворювання вегетативний дисбаланс в бік ваготонії, на наш погляд, відіграє значну роль в перебігу захворювання, насамперед обумовлюючи затримку одужання, що підтверджують результати корелятивного аналізу. Зареєстровано позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між активністю АлАТ у сироватці крові та показниками HF ( $r = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ) і HF norm ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом білірубину у сироватці крові та показником HF ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено зворотну середньої сили кореляцію між активністю АлАТ у сироватці крові та показниками LF ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), LF norm ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ) та індексом вегетативного балансу LF/HF ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$ ).

Відомо, що підтримка внутрішнього середовища організму в умовах патології досягається мобілізацією його резервних і компенсаторних можливостей з розвитком адаптаційних реакцій на різному рівні [8]. Встановлено, що виснаження симпатичної ланки ВНС, яка виявляється ваготонією, свідчить про астенизацію адаптаційно-компенсаторних механізмів, неадекватну відповідь на інфекційний процес і обумовлює формування тяжких форм вірусних гепатитів [9] та є додатковим критерієм оцінки тяжкості і прогнозування перебігу вірусних гепатитів. За даними сучасної літератури, особи з більшою потужністю в спектрі симпатичної активності швидше адаптуються до стресу, а перевага тону парасимпатичного відділу ВНС з недостатністю симпатичного приводить до тривалішого періоду одужання [10].



## Висновки

1. Гострий гепатит В у хворих із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується вищим рівнем гіпербілірубінемії ( $p < 0,05$ ), а в період реконвалесценції збереженням вищої ( $p < 0,05$ ) активності аланінамінотрансферази, порівняно з пацієнтами II групи.

2. Період розпалу гострого гепатиту В незалежно від наявності хронічного вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах характеризується розвитком вегетативного дисбалансу в бік ваготонії.

3. Період реконвалесценції у хворих на гострий гепатит В із хронічним вживанням алкоголю в гепатотоксичних дозах супроводжується більш вираженою вегетативною дисфункцією за рахунок вищого на 33,6 % рівня ( $p < 0,05$ ) потужності спектра парасимпатичної активності проти відповідного показника пацієнтів без цього супутнього фактору.

## Література

1. Gacche R. N. Epidemiology of viral hepatitis B and C infections in Ibb city, Yemen / R. N. Gacche, A. M. Kaid // *Hepat. Mon.* – 2012. – Vol. 12. – P. 460–462.

2. Bozza C. Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist / C. Bozza, M. Cinausero, D. Iacono // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2015. - doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.017, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657667>

3. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated With Fulminant Hepatitis B Development / T. Mina., S. Amini Babil Olyae, F. Tacke [et al.] // *Hepat Mon.* – 2015. – Vol. 15. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288637>

4. Ситников И. Г. Оптимизация гепатопротективной терапии вирусных гепатитов с учетом нейромедиаторного звена патогенеза / И. Г. Ситников, В. В. Малеев, А. А. Шошин // *Терапевт. арх.* – 2006. – № 11. – С. 12–17.

5. Power spectrum analysis of fetal heart rate variability at near term and post term gestation during active sleep and quiet sleep / Van Laar, J. O. E. H., Peters [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2009. – Vol. 85. – P. 795–798.

6. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під ред. Ю. В. Вороненка, В. Ф. Москаленка. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

7. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *J. Eur. Heart* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

8. Вірусні гепатити і рак печінки / [Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябокони О. В., Копча В. С.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – 188 с.

9. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient / S. Genovesi, D. M. Prata Pizzala, M. Pozzi [et al.] // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – P. 232–239.

10. Lane J. D. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress / J. D. Lane, R. A. Adcock // Psychophysiology. – 1992. – Vol. 29. – P. 461–470.

**ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ В С  
ХРОНИЧЕСКИМ УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ В  
ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ**

**Е.А. Фурик, Е.В. Рябоконт, Т.Е. Онищенко,  
В.Г. Савельев, Д.А. Задирака**

**Резюме.** *В работе показано, что у больных острым гепатитом В с хроническим употреблением алкоголя в гепатотоксических дозах происходят более выраженные функциональные нарушения состояния вегетативной нервной системы с развитием вегетативного дисбаланса в сторону ваготонии, которые сохраняются и в периоде реконвалесценции.*

**Ключевые слова:** *острый гепатит В, вариабельность ритма сердца, алкоголь*

**DYNAMICS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS AND  
FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM  
AT PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B WITH CHRONIC USED  
ALCOHOL IN HEPATOTOXIC DOSES**

**E.A. Furyk, E.V. Ryabokon, T.E. Onishenko,  
V.G. Savelyev, D.A. Zadiraka**

**Summary.** *It is shown that in patients with acute hepatitis B with chronic use alcohol in hepatotoxic doses, more pronounced functional disturbances of the vegetative nervous system state occur with the development of vegetative imbalance towards the vagotonia, which persist in the period of convalescence.*

**Key words:** *acute hepatitis B, heart rate variability, alcohol*