

## ЦИТОКІНИ ХВОРИХ НА КОНТРАКТУРУ ДЮПЮІТРЕНА З ФІБРОЗОМ ПЕЧІНКИ

Іскра Н.І.<sup>1,2</sup>, Гур'єв С.О.<sup>2</sup>, Кузьмін В.Ю.<sup>1,2</sup>, Плескач О.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф

**Резюме.** У роботі наведено результати дослідження спектру цитокінів у хворих на контрактуру Дюпюїтрена з фіброзом печінки, ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС, проведеного протягом 2000-2010рр., яких, в залежності від ступеню фіброзу печінки, було поділено на 3 групи. До 1<sup>-ої</sup> групи увійшло 110 хворих, які мали I ступінь фіброзу печінки; до 2<sup>-ої</sup> групи - 59 хворих, які мали II ступінь фіброзу печінки; 3<sup>-ю</sup> групу склали 19 хворих, які мали III ступінь фіброзу печінки.

**Ключові слова:** контрактура Дюпюїтрена, кисть, фіброз печінки, клініко-лабораторне дослідження, цитокіни, спектр.

**Вступ.** Біля 50% всієї маси тіла складає сполучена тканина [5]. Головною її функцією є інтеграція в єдине ціле різних органів і тканин організму [7]. Самими поширеними хворобами людини, за даними генетиків, є спадкові захворювання сполученої тканини, що логічно впливає з тієї важливої ролі яку грає сполучена тканина у нашому організмі [2].

Сьогодні патологія, що вражає найбільш тонкий інструмент людського тіла – кисть має велику кількість визначень, але, те що контрактура Дюпюїтрена – хронічне захворювання організму, обумовлене генетично та пов'язане з залученням у патологічний процес сполученої тканини є найбільш поширеним [1, 3, 4, 6, 9]. Чисельна кількість вчених вважає, що контрактура Дюпюїтрена – не ізолироване враження долонного апоневрозу, а захворювання системи сполученої тканини, патологічні процеси в якій ретельно вивчаються [8].

**Мета дослідження** – вивчити спектр цитокінів у хворих на контрактуру Дюпюїтрена і фіброзом печінки I-III ступеню (F1-F3).

**Матеріали і методи.** Результати нашої роботи базуються на даних комплексного, динамічного спостереження хворих (постраждалих та

ліквідаторів аварії на ЧАЕС) з контрактурою Дюпюїтрена, проведеного на базі поліклініки радіаційного реєстру АМН України протягом 2005-2010рр.. У дослідженні використовувались карти динамічного спостереження та історії хвороби, які зберігаються у архіві Центру та Ірпенського військового госпіталю.

Для реалізації мети нами було обстежено 188 хворих (чоловіки віком від 45-65 років) з хронічним гепатитом та контрактурою Дюпюїтрена, які знаходились на лікуванні у стаціонарі НЦРМ АМН України та Ірпенському військовому госпіталі.

Тривалість патологічного процесу в печінці та долонному апоневрозі у всіх хворих враховувалась наступним чином: до 5 років; від 5 до 10 років; від 10 та більше років. У залежності від ступеню фіброзу печінки хворих було поділено на 3 групи. До 1<sup>-ої</sup> групи увійшло 110 хворих, які мали I ступінь фіброзу печінки (F1); до 2<sup>-ої</sup> групи – 59 хворих, які мали II ступінь фіброзу печінки (F2); 3<sup>-ю</sup> групу склали 19 хворих, які мали III ступінь фіброзу печінки (F3). Серед хворих 1<sup>-ої</sup> групи КД I ступеню мали 42 хворих, II ступеню 30 хворих, III ступінь 38 хворих; 2<sup>-ої</sup> групи: I ступеню - 18 хворих, II ступінь - 29 та III - 12 хворих; 3<sup>-ю</sup> групу: I ступеню - 2 хворих, II ступінь - 6 та III - 11 хворих.

Клінічне обстеження хворого складалось із загальних та спеціальних досліджень. Нами проводився ретельний збір анамнезу захворювання, об'єктивне обстеження пацієнта (щоденна оцінка загального стану, скарг, даних перкусії та аускультатії легенів та серця, пальпація органів черевної порожнини). Всім хворим виконували лабораторні дослідження крові, сечі та калу, проведено фібро-тест з використанням методики BioPredictive (Франція), еластометрія та біопсія печінки Імунологічні дослідження крові включали в себе вивчення Т- клітинної ланки імунітету методом проточної цитометрії, В-клітинної ланки імунітету та вивчення вродженого імунітету.

Всі розрахунки було проведено відповідно до вимог та критеріїв доказової медицини, а результати знаходяться в межах поля вірогідності.

Співставлення груп здорових осіб і хворих на контрактуру Дюпюїтрена (КД) з хронічним гепатитом (ХГ) та верифікованим фіброзом печінки проводились з допомогою рангового критерію Манна-Уїтні, оскільки не усі ознаки у виборках мали нормальний розподіл.

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати показали, що серед обстежених пацієнтів зі стадію фіброзу печінки оціненою як F1 мали КД першого ступеню 42 (91,7%) пацієнти, 30 (8,7%) пацієнтів деформацію кисті другого ступеню та 38 (4,5%) пацієнтів третю ступінь деформації кисті. Слід відзначити, що тривалість патологічного процесу до 5 років як в печінці так і в долонній поверхні кисти мали 14 з 110 хворих: 10 – з КД I ступеню, 3 - з КД II ступеню та 1 з КД III ступеню.

Для вирішення поставленої мети, у сировотці крові хворих на КД з ХГ та фіброзом печінки першого-третього ступеню (F1-F3), нами була визначена концентрація цитокінів: IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  (отримані нами дані наведено у табл.1).

Виявлено, що рівні IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  у хворих з фіброзом печінки I ступеню (F1) не мали статистично значущих відрізень від показників групи здорових осіб. Рівні цих цитокінів також не виходили за межі норми у 100% випадків. Вміст IL-4, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  у пацієнтів з фіброзом печінки першого ступеню (F1) статистично значуще вище, ніж у групі здорових осіб. Фактичні величини z для цих цитокінів рівнялись 3,74, 3,87, 4,54 і 5,74 відповідно, і перевищували критичні позначки при рівні статистичної значущості  $p < 0,001$ .

У хворих з фіброзом печінки II ступеню (F2) рівні IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  не мали статистично значущих відрізень від групи здорових осіб. Рівень IFN- $\gamma$  у пацієнтів групи F2 не виходив за межі норми у 100% випадків, а вміст IFN- $\alpha$  підвищувався лише у 5% хворих. Концентрація IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 і TNF- $\alpha$  у пацієнтів групи F2 статистично значуще підвищувалось у порівнянні зі здоровими особами. Фактичні величини z для IL-6, IL-10 і TNF- $\alpha$  дорівнювали 5,75, 3,69, 3,75 відповідно, і перевищувала критичні позначки

при статистичній значущості  $p < 0,001$ . Фактична величина  $z$  для ПЛ-1β складала 3,28 і була вище критичної позначки рівня статистичної значущості  $p < 0,01$ , а фактична величина  $z$  для ПЛ-4 дорівнювала 1,97 і перевищувала критичну позначку рівня статистичної значущості  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

**Вміст цитокінів у сировці крові хворих на КД з фіброзом печінки**

Цитокіни	Здорові		F1		p	F2		p	F3		p
	Me(n)	ДИ	Me(n)	ДИ		Me(n)	ДИ		Me(n)	ДИ	
IFN- $\gamma$ (пг/мл)	7,43 (20)	8,3 $\pm$ 0,96	9,96 (22)	11,3 $\pm$ 1,5	0,25	11,3 (21)	11,3 $\pm$ 1,5	0,17	12,1 (15)	15,5 $\pm$ 3,8	0,12
IFN- $\alpha$ (пг/мл)	11,15 (22)	10,8 $\pm$ 0,94	11,93 (42)	12,2 $\pm$ 1,14	0,45	12,11 (29)	12,2 $\pm$ 1,14	0,65	7,1 (15)	9,23 $\pm$ 1,4	0,32
IL-4(пг/мл)	12,4 (11)	11,6 $\pm$ 1,88	66,98 (11)	78,9 $\pm$ 17,7	0,000	20,53 (11)	78,9 $\pm$ 17,7	0,049	101,4 (14)	516 $\pm$ 294	0,013
IL-10(пг/мл)	17,1 (23)	17,8 $\pm$ 1,9	52,12 (22)	59,3 $\pm$ 5,13	0,000	53,55 (22)	59,3 $\pm$ 5,13	0,000	53,1 (14)	466 $\pm$ 369	0,000
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	2,5 (21)	3,0 $\pm$ 0,55	2,89 (47)	4,6 $\pm$ 1,3	0,65	14,02 (36)	4,6 $\pm$ 1,3	0,000	13,0 (15)	155,9 $\pm$ 100	0,007
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	10,15 (28)	11,1 $\pm$ 0,91	22,27 (27)	62,9 $\pm$ 25,6	0,000	26,23 (17)	62,9 $\pm$ 25,6	0,000	46 (14)	64,7 $\pm$ 20	0,000
IL-6(пг/мл)	8,8 (23)	9,4 $\pm$ 1,0	18,95 (23)	23,5 $\pm$ 2,8	0,000	17,21 (17)	23,5 $\pm$ 2,8	0,000	17,4 (12)	36 $\pm$ 21	0,052

Me – медиана;

ДИ – 95%-ий довірний інтервал;

n – число обстежених осіб;

P – рівень статистичної значущості U-критерію Манна–Уїтні;

\* – различія статистично значучі (p<0,05);

\*\* – различія між групами статистично значучі (p<0,001)

У хворих з фіброзом печінки III ступеню (F3) рівні IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-6 не мали статистично значущих відрізень від групи здорових осіб. Рівень IFN- $\alpha$  пацієнтів цієї групи не виходив за межі норми у 100% випадків. Концентрації IFN- $\gamma$  і IL-6 у групі F3 підвищувались у 6,7 і 8,3% хворих, відповідно. Вміст IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  у пацієнтів з фіброзом печінки третього ступеню (F3) статистично значуще вище, ніж у групі здорових осіб. Фактичні величини z для IL-10 і IL-1 $\beta$  рівнялись 5,04 і 4,54, відповідно, і перевищували критичні крапки при рівні статистичної значущості  $p < 0,001$ . Фактичні величини z для TNF- $\alpha$  дорівнювала 2,68 і перевищувала критичну крапку рівня статистичної значущості  $p < 0,01$ . У свою чергу, фактична величина z для IL-4 дорівнювала 2,49 і була вище критичної крапки рівня статистичної значущості  $p < 0,05$ .

Аналіз частоти відхилення від меж норми показав, що у хворих з фіброзом печінки I ступеню (F1) концентрація IL-10 у сировотці крові підвищувалось в 9%, IL-1 $\beta$  і IL-6 – в 22%, а IL-4 – в 63,6% випадків.

У хворих з фіброзом печінки II ступеню (F2) аналіз частоти відхилення від меж норми показав, що вміст TNF- $\alpha$  у сировотці крові підвищувався у 9,5%, IL-1 $\beta$  – у 23,5%, IL-4 – в 30%, а IL-10 – в 36,4% випадках. Концентрація IL-6 у хворих з F2, не дивлячись на статистично значущі різниці між групами порівняння, не виходила за межі вказаних у тест-системах норм у 100% випадків.

У хворих з фіброзом печінки III ступеню (F3) вміст TNF- $\alpha$  у сировотці крові підвищувалось у 6,7%, IL-10 у 35,7%, IL-1 $\beta$  у 50% і IL-4 – в 57,1% випадків.

### **Висновки**

Таким чином, вивчення цитокінового статусу у хворих на КД з ХГ та фіброзом печінки показало, що кореляційний зв'язок між ступенем КД та отриманими даними відсутній, а зв'язок отриманих даних зі ступенем фіброзу печінки говорить про його пріоритетність та відсутність у обстежених хворих гострого процесу.

Вивчення цитокинового статусу у хворих з фіброзом печінки I ступеню (F1) не виявило суттєвих відрізень у вмісті IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  і TNF- $\alpha$  у сировотці крові відносно групи здорових осіб. У той час як рівні IL-4, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  у сировотці хворих групи F1 статистично значуще підвищувались у порівнянні зі здоровими особами. Серед вивченого спектру цитокінів, у хворих групи F1 найбільш часто відмічалось підвищення IL-4 (63,6%).

У хворих з фіброзом печінки II ступеню (F2) не виявило суттєвих змін у вмісті IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  у сироватці крові відносно групи здорових осіб. У той час як рівні IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  у сироватці хворих групи F2 статистично значуще відрізнялась у порівнянні зі здоровими особами. Серед вивченого спектру цитокінів, у хворих групи F2 найбільш часто відмічалось підвищення концентрації IL-1 $\beta$  (23,5%), IL-4 (30%) і IL-10 (36,4%).

Вивчення цитокинового статусу у хворих з фіброзом печінки III ступеню (F3) не виявило суттєвих відрізень у вмісті IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  і IL-6 у сироватці крові відносно групи здорових осіб. У той час як рівні IL-4, IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  у сировотці крові відносно здорових осіб. У той час як рівні IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 і TNF- $\alpha$  у сироватці хворих групи F3 статистично значущо підвищувалось у порівнянні зі здоровими особами. Серед вивченого спектру цитокінів, у пацієнтів з фіброзом третього ступеню (F3) найбільш часто відмічалось підвищення концентрації IL-10 (35,7%), IL-1 $\beta$  (50%) і IL-4 (57,1%).

### Література

1. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени / А.С. Логинов, Ю.Е. Блок // М. – 1987. – 272с.
2. Омельченко Л.И. Дисплазия соединительной ткани у детей / Л. И. Омельченко, В.Б. Николаенко // Doctor. – 2004. – №4. – С.44-47.
3. Павлов Ч.С. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Клин. мед. – 2005. – Т.83, №12. – С. 58-60.
4. Павлов Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. Журн. Гастроэнтерол. колопроктол. – 2006. – Т.16, №4. – С. 65-78.
5. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехер // М.: Медицина. – 1981. – 312с.

6. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич.рук.:Пер. с нем. К.П. Майер // М.: ГЭОТАР Медицина, 2004. – 717с.

7. Albanis E. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy / E. Albanis, S.L. Fridman // Clin. Liver Dis. – 2001. – №5. – P.315-334.

8. Benson L.S. Dupuytren's contracture / L.S. Benson, C.S. Williams, M. Kahle // J. Am Acad. Orthop. Surg.-. 1998 .- № 6 (1).- P. 24-35.

9. Blanc F. Investigation of liver fibrosis in clinical practice / F. Blanc, P. Bioulac-Sage, C. Balabaud, A. Desmouliere // Hepatol. Res. – 2005. – Vol.27.

## **ЦИТОКИНЫ БОЛЬНЫХ КОНТРАКТУРОЙ ДЮПУИТРЕНА С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Искра Н.И., Гурьев С.О., Кузьмин В.Ю., Плескач О.Я.

**Резюме.** В работе приведены результаты исследования спектру цитокинов у больных контрактурой Дюпюитрена с хроническим гепатитом и фиброзом печени, ликвидаторов последствий катастрофы на ЧАЭС, проведенного на протяжении 2000-2010гг.. Всех больных, в зависимости от степени деформации кисти, было разделено на 3 группы. В 1<sup>-ю</sup> группу вошло 110 больных с фиброзом печени I степени, во 2<sup>-ю</sup> – 59 больных со II степенью фиброзом печени, в 3<sup>-ю</sup> группу вошло 19 больных с фиброзом печени III степени.

**Ключевые слова:** контрактура Дюпюитрена, кисть, фиброз печени, цитокины, спектр.

## **CYTOKINES OF SUFFERED FROM DUPUYTREN'S CONTRACTURE WITH HEPATIC FIBROSIS**

Iskra N.I., Guriev S.O., Kuzmin V., Pleskach O.Y.

**Summary.** In this work were presented the researches results of cytokines spectra in patients suffered from dupuytren's contracture with chronic hepatitis and hepatic fibrosis. The researches were carried out within 2000-2010 years on the liquidators of ChNPP accident consequences. All the patients were separated in 3 groups depending on hand deformity stage. 110 persons from the first group had hepatic fibrosis of I stage; 59 persons from the second group had hepatic fibrosis of II stage; 19 persons from the third group had hepatic fibrosis of III stage.

**Keywords:** Dupuytren's contracture, hand, hepatic fibrosis, cytokines, spectra.