Оригінальні дослідження
Original Researches

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

Патологія печінки і жовчовивідної системи / Pathology of Liver and Biliary Excretion System

УДК 616.36-002.17-036.1-039.36-074:612.354:615.06 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629*

Діденко В.І., Татарчук О.М., Петішко О.П., Коненко І.С., Меланіч С.Л.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Маркери прогресування фіброзних змін печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу

For citation: Gastroenterologìa. 2021;55(2):91-97. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233629

Резюме. ***Актуальність.*** *Останнім часом внаслідок зростаючої експансії фармацевтичного ринку спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості випадків захворюваності на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, що визначає подальший перебіг захворювання. Тому актуальним питанням у клінічній практиці залишається пошук неінвазивних або малоінвазивних маркерів оцінки фіброзних змін печінки.* ***Мета дослідження:*** *визначити діагностичну цінність імунологічних показників для стратифікації вираженості фіброзу печінки в пацієнтів із ТГМ.* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження включені пацієнти з ТГМ (n = 41), які були розподілені на три групи: I групу становили 12 хворих без фіброзу печінки (F0), II групу — 22 хворі з помірним фіброзом (F1–F2), III групу — 7 пацієнтів із вираженим фіброзом печінки (F3–F4). Зсувнохвильову еластографію (SWE) проводили на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія). Усім хворим здійснено біохімічне дослідження крові з визначенням аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ). Оцінювали субпопуляційний склад лімфоцитів, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), рівень інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-10) та фактора некрозу пухлини α.* ***Результати.*** *Прогресування фіброзу печінки супроводжується зростанням цитолітичного синдрому: у хворих із вираженим фіброзом спостерігається збільшення вмісту АЛТ у 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем та у 2,1 раза ($p > 0,05$) порівняно з рівнем у хворих із помірним фіброзом. Рівень АСТ вірогідно вище в 4,6 раза ($p = 0,023$) у пацієнтів із вираженим фіброзом, ніж у хворих із помірним фіброзом. При прогресуванні фіброзу печінки спостерігаються вірогідне зниження клітинного імунітету, збільшення рівня ЦІК та прозапальних цитокінів з одночасним зменшенням вмісту протизапальних цитокінів, що підтверджується кореляційними зв'язками показника жорсткості печінки, за даними SWE, із рівнем Т-хелперів ($r = –0,466$; $p = 0,03$), ІЛ-6 ($r = 0,364$; $p = 0,01$), ІЛ-10 ($r = –0,331$; $p = 0,039$) та ЦІК ($r = 0,381$; $p = 0,017$).* ***Висновки.*** *Маркерами діагностики вираженого фіброзу печінки у хворих на ТГМ є такі показники, як коефіцієнт співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), рівень ЦІК понад 4,3 од.опт.щ. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Т-хелпери/Т-супресори нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %).*

Ключові слова: *хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу; фіброз печінки; діагностичні маркери*

Вступ

Хронічні дифузні захворювання печінки набувають усе більшого поширення у світі, а тому питання гальмування запальних і фібротичних процесів, профілактика розвитку ускладнень не втрачають актуальності та потребують продовження вивчення [10]. До етіологічних факторів захворювань печінки відносять хронічний вірусний гепатит, захворювання біліарного тракту, зловживання алкоголем, токсичні фактори, у тому числі вживання лікарських засобів [8, 11].

Хоча лікарське ураження печінки становить близько 10 % від усіх побічних реакцій, обумовлених застосуванням фармакологічних препаратів, воно сприяє значній захворюваності і смертності.

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Татарчук О.М., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: + 38 (050) 936-33-42.
For correspondence: O.M. Tatarchuk, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: + 38 (050) 936-33-42.
Full list of author information is available at the end of the article.

Широкий спектр клінічних проявів, відсутність однозначних методів діагностики, нерідко поганий прогноз роблять лікарське ураження печінки однією з найскладніших проблем у клінічній практиці. Останнім часом унаслідок зростаючої експансії фармацевтичного ринку спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості випадків захворюваності на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу (ТГМ). Одним із найбільш поширених побічних ефектів, пов'язаних із прийомом лікарських засобів, є гепатотоксичність [1, 14].

Пряма гепатотоксичність виникає на тлі гепатотоксичного агента, що призводить до загибелі клітин у результаті некрозу або апоптозу. Більшість препаратів, що викликають токсичне ураження, є ліпофільними і метаболізуються в печінці. Тривала дія препаратів може призводити до дисфункції гепатоцитів і/або загибелі клітин. Однак механізм токсичного ураження включає складний процес за участю препарату, його метаболітів та імунної системи хазяїна [12].

Існує думка, що ТГМ виникає в результаті активації імунних Т-клітин, що призводить до секреції цитокінів Т-хелперами CD4 та інфільтрації Т-клітин CD8 [1]. Нещодавні дані показали, що молекулярні медіатори імунної відповіді, такі як фактор некрозу пухлини α (TNF-α), інтерлейкін-1 (ІЛ-1β) й інтерлейкін-6 (ІЛ-6), викликають гостре і хронічне ушкодження печінки [6, 7]. Ці цитокіни вивільняються в кровоток як із печінки, так і з дистальних ділянок під час токсичного ураження печінки. Більше того, зменшення пошкодження печінки супроводжувалося значним зниженням рівнів прозапальних цитокінів печінки (TNF-α, IL-1β і IL-18), NF-κB, NLRP3, каспаз-1 і проапоптотичного білка Bax [4].

Лікарські препарати можуть взаємодіяти з цитокінами, що призводить до клітинного стресу та пошкодження печінки [3]. У дослідженні *in vitro* була встановлена синергія між цитокінами і ліками, що викликають загибель клітин печінки. Багато препаратів, пов'язаних з ТГМ, не вбивають гепатоцити *in vitro* в клінічно значущих концентраціях, проте вони стають цитотоксичними за наявності нетоксичних концентрацій TNF-α і/або інтерферону-γ [3, 5].

На сьогодні появу фіброзу вважають найважливішою гістологічною зміною, що визначає подальший перебіг захворювання. Протягом останніх 30 років було досягнуто значного прогресу у вивченні та лікуванні патології печінки, проте на сьогодні кількість хворих із фіброзом печінки у Європі не тільки не зменшується, але й невпинно зростає. Крім того, діагностика стадії фіброзу — один із шляхів запобігання розвитку необоротних, небезпечних ускладнень хронічних дифузних захворювань печінки [13].

Пошкодження печінки розпізнається за біохімічними показниками печінки та супроводжується клінічними симптомами або без них. До цих показників належить аланінамінотрансфераза (АЛТ), що перевищує верхню межу норми в 5 разів, і/або лужна фосфатаза, що перевищує верхню межу норми у 2 рази при пошкодженні печінки [2].

Сьогодні актуальним питанням у клінічній практиці залишається визначення неінвазивних або малоінвазивних маркерів для оцінки фіброзних змін печінки у хворих на ТГМ.

Мета роботи: визначити діагностичну цінність імунологічних показників для стратифікації вираженості фіброзу печінки в пацієнтів із хронічним токсичним гепатитом медикаментозного генезу.

Матеріали та методи

Обстежений 41 пацієнт із ТГМ віком від 22 до 58 років, середній показник становив (43,9 ± 4,7) року, серед яких 31 (75,6 %) — жінки та 10 (24,4 %) — чоловіки, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Усі хворі були розподілені на три групи залежно від значень зсувнохвильової еластографії (SWE): I групу становили 12 хворих на ТГМ без фіброзу печінки (F0), II групу — 22 хворі з помірним фіброзом (F1–F2) та III групу — 7 пацієнтів із вираженим фіброзом печінки (F3–F4). SWE проводили на апараті Soneus P7 (Україна, Швейцарія). Для оцінки стадії фіброзу використовували порогові значення G. Ferraioli [15].

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім хворим проведене біохімічне дослідження крові з визначенням АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ). Оцінювали субпопуляційний склад лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл до молекул CD3, CD22, CD4, CD8, CD16; циркулюючі імунні комплекси (ЦІК). Крім того, визначали рівень ІЛ-6, ІЛ-10, TNF-α в сироватці крові імуноферментним методом за принципом ELISA. Дослідження проводили відповідно до інструкцій набору реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Порівняння кількісних показників, що представлені медіаною (Me) та квартилями (Q_{25}; Q_{75}), здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Статистичну значимість різниці оцінювали на рівні не нижче 95,0 %. Для з'ясування характеру зв'язку між досліджуваними показниками використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Визначення діагностичної цінності показників проводили за допомогою ROC-аналізу.

Результати

Серед обстежених хворих на ТГМ за результатами SWE у 12 осіб фіброз печінки був відсутній, медіана модуля Юнга становила 4,4 (4,0; 4,8) кПа, у 22 пацієнтів діагностований помірний фіброз печінки — 6,7 (5,9; 7,4) кПа, і в 7 хворих спостерігався виражений фіброз печінки — 12,1 (11,4; 14,2) кПа (рис. 1).

Жорсткість паренхіми печінки, за даними SWE, у хворих на ТГМ із вираженим фіброзом вірогідно перевищувала у 2,8 раза ($p < 0,05$) медіану значення в групі пацієнтів без фіброзу та в 1,8 раза ($p < 0,05$) — у хворих із помірним фіброзом печінки.

Прогресування фіброзу печінки супроводжується зростанням цитолітичного синдрому (табл. 1). Так, у пацієнтів без фіброзу та з помірним фіброзом відмічалось підвищення активності АЛТ у 2,1 раза ($p > 0,05$) та в 1,6 раза ($p > 0,05$) відповідно. У хворих із вираженим фіброзом спостерігалась помірна та виражена активність запального процесу зі зростанням вмісту АЛТ у 3,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем та у 2,1 раза ($p > 0,05$) порівняно з рівнем у хворих із помірним фіброзом. Медіана вмісту АСТ була підвищеною порівняно з контрольною групою в 1,7 раза ($p > 0,05$) у хворих без фіброзу, в 1,3 раза ($p > 0,05$) у хворих із помірним фіброзом та в 6,1 раза ($p < 0,05$) у хворих із вираженим фіброзом печінки. Слід відмітити, що рівень АСТ був вірогідно вищим (у 4,6 раза; $p = 0,023$) у пацієнтів із вираженим фіброзом порівняно з його рівнем у хворих із помірним фіброзом.

Установлений кореляційний зв'язок між рівнем АСТ та CD16+-лімфоцитами ($r = 0,385$; $p = 0,043$), рівнем ІЛ-10 ($r = –0,419$; $p = 0,026$).

Аналіз показників імунного статусу показав, що у хворих із вираженим фіброзом встановлено вірогідне збільшення рівня лейкоцитів відносно контролю (в 1,4 раза; $p < 0,05$), хворих без фіброзу (в 1,3 раза; $p < 0,05$) та з помірним фіброзом (в 1,3 раза; $p < 0,05$) (табл. 2). Для хворих із помірним фіброзом було характерне вірогідне зниження відносного вмісту CD3+-лімфоцитів (в 1,3 раза; $p < 0,05$), CD4+ (в 1,3 раза; $p < 0,05$) та підвищення CD22+-лімфоцитів (в 1,3 раза; $p < 0,05$). Тоді як при вираженому фіброзі встановлено вірогідне зниження медіани відносного вмісту Т-хелперів (в 1,6 раза; $p < 0,05$), NK-кілерів (в 1,7 раза; $p < 0,05$), підвищення В-лімфоцитів (в 1,4 раза; $p < 0,05$) та Т-супресорів (в 1,5 раза; $p < 0,05$). Крім того, у хворих на ТГМ із вираженим фіброзом рівень Т-хелперів був вірогідно нижчим, Т-супресорів та В-лімфоцитів вірогідно вищим порівняно з хворими з помірним фіброзом печінки. Імунна система може бути пригнічена внаслідок інтоксикації організму, а саме токсичне ураження ($r = –0,339$; $p < 0,05$) сприяє зниженню рівня Т-лімфоцитів в обстежених хворих.

Велике значення має індекс імунорегуляції CD4+/CD8+ (Тх/Тс), що у хворих на ТГМ із помірним та вираженим фіброзом був вірогідно знижений порівняно зі значенням у групі контролю (рис. 2).

Виявлене в результаті дослідження зниження відносних показників CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ свідчить про недостатність клітинного імунітету у хворих на ТМГ, що, можливо, сприяє формуванню фіброзу в даних хворих.

Найбільший вміст ЦІК було встановлено у хворих із вираженим фіброзом (рис. 3). Слід відмітити, що його рівень був вірогідно вищим порівняно з хворими без фіброзу (в 1,6 раза, $p < 0,05$) та з помірним фіброзом (в 1,3 раза, $p < 0,05$). Установлений кореляційний

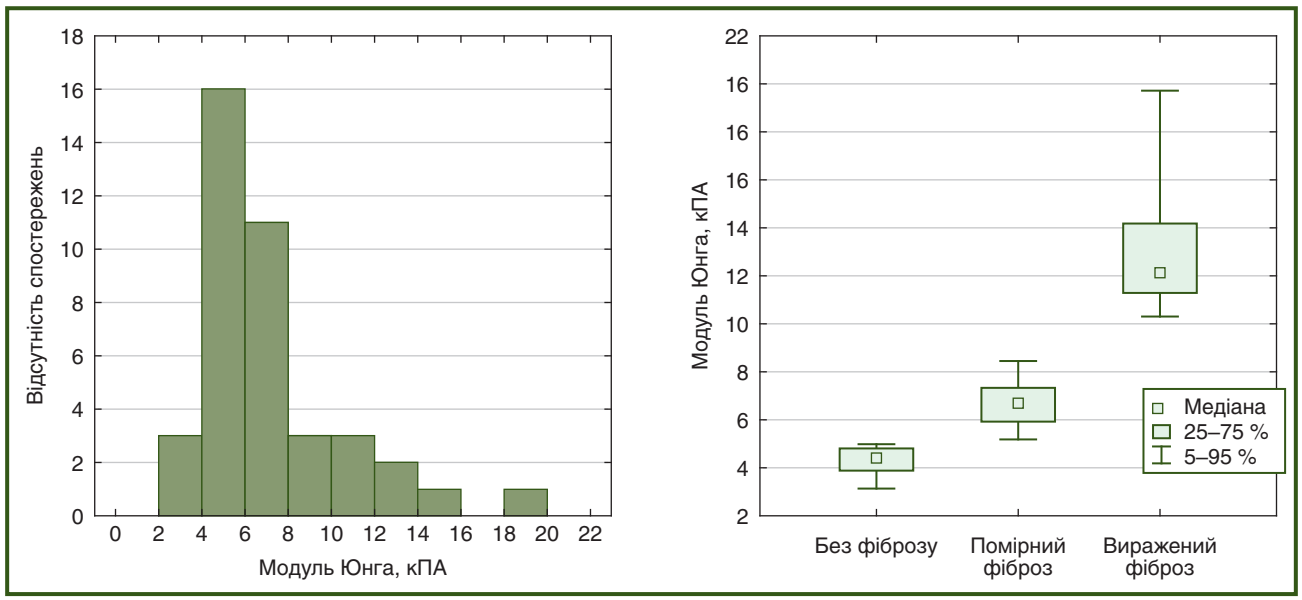

Рисунок 1 — Показник жорсткості печінки за результатами SWE при фіброзній трансформації у хворих на ТГМ

Таблиця 1 — Рівень АЛТ та АСТ у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Me (Q_{25}; Q_{75})

Показник	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виражений фіброз, n = 7
АЛТ, Од/л	29,8 (20,7; 38,1)	59,7 (20,8; 70,0)	46,3 (27,1; 100,9)	96,6* (39,3; 152,0)
АСТ, Од/л	23,4 (18,5; 29,1)	39,2 (20,2; 42,1)	30,9 (27,2; 53,0)	141,9*, $, # (63,6; 317,9)

Примітки: тут і в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою; $ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця порівняно з групою без фіброзу; # — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників хворих із помірним та вираженим фіброзом.

зв'язок між жорсткістю паренхіми печінки та відносним рівнем CD4+-лімфоцитів (r = –0,466; p = 0,03) та рівнем ЦІК (r = 0,381; p = 0,017).

Викликає інтерес вивчення стану прозапальних цитокінів при патології гепатобіліарної системи. Так, медіана значення рівня ІЛ-6 у сироватці крові хворих без фіброзу вірогідно не відрізнялась від контрольних значень (табл. 3). У хворих на ТГМ із помірним та вираженим фіброзом вміст даного цитокіну був вірогідно підвищений в 1,4 раза (p < 0,05) та у 2,2 раза (p < 0,05) порівняно з контролем. Крім того, концентрація ІЛ-6 була вище в 3,1 раза (p < 0,05) у хворих із помірним фіброзом та 5,1 раза (p < 0,05) — із вираженим відносно хворих без фіброзу.

У хворих рівень TNF-α вірогідно не відрізнявся від контролю. При цьому медіана вмісту протизапального ІЛ-10 була вірогідно зниженою відносно рівня в контролі.

Таблиця 2 — Показники імунного статусу у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Me (Q_{25}; Q_{75})

Показник	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виражений фіброз, n = 7
Лейкоцити, × 10^9 кл/л	5,30 (4,25; 6,15)	5,40 (4,55; 6,55)	5,60 (4,33; 6,48)	7,25*, $, # (6,30; 7,68)
Лімфоцити, % Лімфоцити, × 10^9 кл/л	28,0 (25,0; 33,0) 1,59 (1,32; 1,81)	32,5 (30,5; 37,0) 1,85 (1,50; 2,85)	36,0* (29,8; 40,5) 1,85 (1,55; 2,43)	29,0 (27,3; 30,0) 2,10* (1,85; 2,73)
Т-лімфоцити, % CD3+, × 10^9 кл/л	51,0 (47,0; 54,0) 0,75 (0,57; 0,87)	44,5 (39,0; 50,0) 0,89 (0,77; 1,31)	40,0* (38,0; 49,0) 0,69* (0,63; 1,06)	48,0 (44,3; 51,0) 0,94 (0,85; 1,16)
Т-хелпери, % CD4+, × 10^9 кл/л	38,0 (35,0; 41,0) 0,49 (0,43; 0,64)	32,0 (25,8; 37,5) 0,63* (0,53; 0,78)	29,0* (23,0; 32,0) 0,52 (0,39; 0,74)	24,0*, $, # (21,5; 28,8) 0,56 (0,47; 0,72)
Т-супресори, % CD8+, × 10^9 кл/л	18,0 (15,5; 21,0) 0,28 (0,24; 0,37)	17,5 (13,0; 21,0) 0,37 (0,23; 0,40)	17,0 (14,0; 22,0) 0,32 (0,22; 0,44)	27,0*, $, # (21,3; 29,8) 0,49*, $, # (0,37; 0,80)
В-лімфоцити, % CD22+, × 10^9 кл/л	14,0 (12,0; 17,0) 0,24 (0,20; 0,31)	20,0* (16,0; 24,0) 0,34* (0,26; 0,48)	18,0* (13,0; 21,0) 0,31* (0,23; 0,43)	19,5*, # (14,8; 22,0) 0,46*, # (0,34; 0,50)
NK-кілери, % CD16+, × 10^9 кл/л	20,0 (14,0; 24,0) 0,30 (0,20; 0,42)	13,0* (9,8; 21,3) 0,35 (0,28; 0,41)	16,0 (10,0; 18,0) 0,28 (0,18; 0,36)	12,0* (8,3; 13,5) 0,26* (0,20; 0,32)

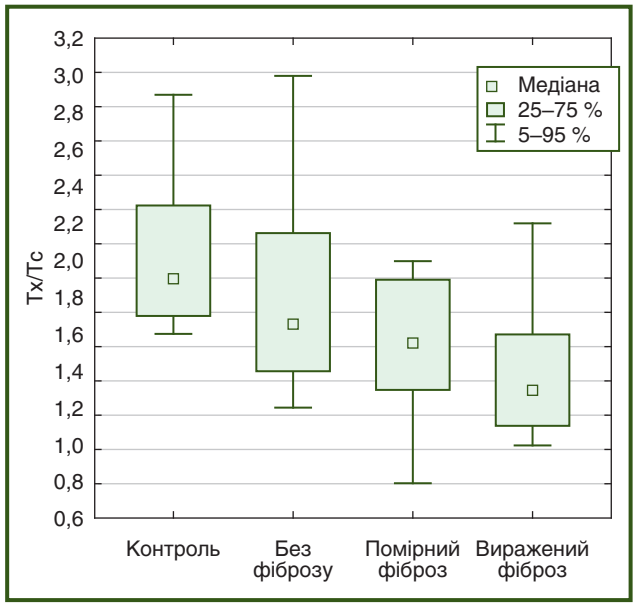

Рисунок 2 — Рівень CD4+/CD8+ у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки

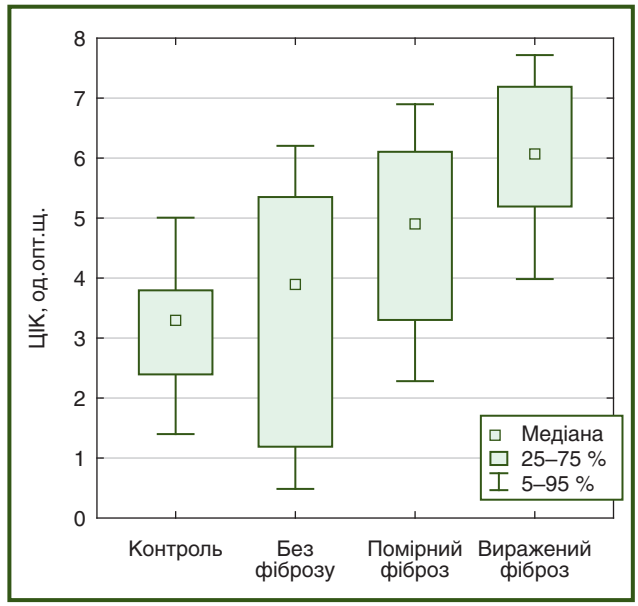

Рисунок 3 — Вміст ЦІК у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки

Таблиця 3 — Показники цитокінового статусу у хворих на ТГМ залежно від прогресування фіброзних змін печінки, Me (Q_{25}; Q_{75})

Показники	Контрольна група, n = 20	Без фіброзу, n = 12	Помірний фіброз, n = 22	Виражений фіброз, n = 7
ІЛ-6, пг/мл	2,40 (0,20; 4,20)	1,05 (0,55; 2,23)	3,25 (1,83; 5,00)*, $	5,30 (4,45; 6,55)*, $
ІЛ-10, пг/мл	7,60 (4,30; 13,90)	4,25 (3,68; 5,85)*	3,20 (1,98; 5,70)*	2,45 (1,68; 2,93)*, $
TNF-α, пг/мл	0,50 (0,10; 1,50)	0,60 (0,25; 1,02)	0,55 (0,18; 1,35)	0,63 (0,24; 1,12)
ІЛ-6/ІЛ-10	0,29 (0,05; 0,38)	0,22 (0,10; 0,47)	1,08 (0,32; 1,77)*, $	2,45 (1,82; 4,05)*, $, #

У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-6/ІЛ-10) були встановлені зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ТМГ порівняно з групою контролю. Дані зміни найбільш виражені у хворих із помірним та вираженим фіброзом, а саме збільшення в 3,7 раза ($p < 0,05$) та 8,5 раза ($p < 0,05$) відповідно. Крім того, у хворих на ТМГ із вираженим фіброзом ІЛ-6/ІЛ-10 було вірогідно вищим в 11,1 та 2,3 раза ($p < 0,05$) порівняно зі значенням у хворих без фіброзу та з помірним фіброзом. За даними SWE, установлений кореляційний зв'язок коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 із жорсткістю печінки ($r = 0,417$, $p < 0,01$) (рис. 4).

Визначені кореляційні зв'язки у хворих на ТГМ спонукали нас на проведення регресійного аналізу і визначення показників та їх значень для діагностики вираженості фіброзу печінки. Проведення ROC-аналізу та побудова відповідних графіків (рис. 5) дозволили встановити високу якість діагностичної моделі для оцінки вираженого фіброзу печінки при ТГМ для коефіцієнта співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та показника ЦІК, оскільки AUC = 0,804 (95% ДІ 0,650–0,911; $p < 0,0001$) та AUC = 0,790 (95% ДІ 0,633–0,903; $p < 0,0001$), а також добру якість для коефіцієнта співвідношення Тх/Тс — площа під ROC-кривою становила 0,678 (95% ДІ 0,514–0,815; $p = 0,033$).

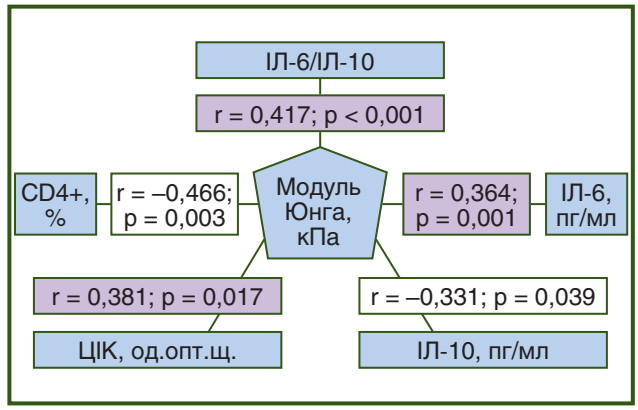

Рисунок 4 — Вірогідні кореляційні зв'язки показників клітинного імунітету та цитокінового профілю з жорсткістю печінки, за даними SWE, у хворих на ТГМ

Обговорення

Наукові дослідження останнього часу виявили тісний зв'язок порушень в імунній системі і формування патології гепатобіліарної системи [8, 16]. Було показано, що недостатність клітинної ланки імунітету сприяє формуванню структурних змін печінки. Отримані нами результати також показують, що у хворих на ТГМ прогресування фіброзних змін печінки супроводжується зниженням Т-хелперів, індексу імунорегуляції та CD16+-лімфоцитів, збільшенням CD8+-лімфоцитів та рівня ЦІК.

Відомо, що розвиток запалення відбувається при порушенні цитокінового статусу. Прозапальні цитокіни викликають гостре і хронічне ушкодження печінки [6, 7]. У нашій роботі було встановлено, що підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові вказує на прогресування запальних процесів та сприяє розвитку фіброзу у хворих на ТГМ. У результаті визначення співвідношення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-6/ІЛ-10) були встановлені максимальні зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ТГМ із вираженим фіброзом. Установлений кореляційний зв'язок жорсткості печінки, за даними SWE, із коефіцієнтом співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 ($r = 0,417$; $p < 0,01$), відносним рівнем CD4+-лімфоцитів ($r = –0,466$; $p = 0,03$), рівнем ЦІК ($r = 0,381$; $p = 0,017$).

У нашому дослідженні були встановлені діагностичні маркери вираженого фіброзу у хворих на ТГМ: рівень ІЛ-6/ІЛ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), ЦІК понад 4,3 од.опт.щ. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Тх/Тс нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %).

Отже, підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6) у крові хворих на ТГМ не індукує секрецію протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування фіброзу печінки.

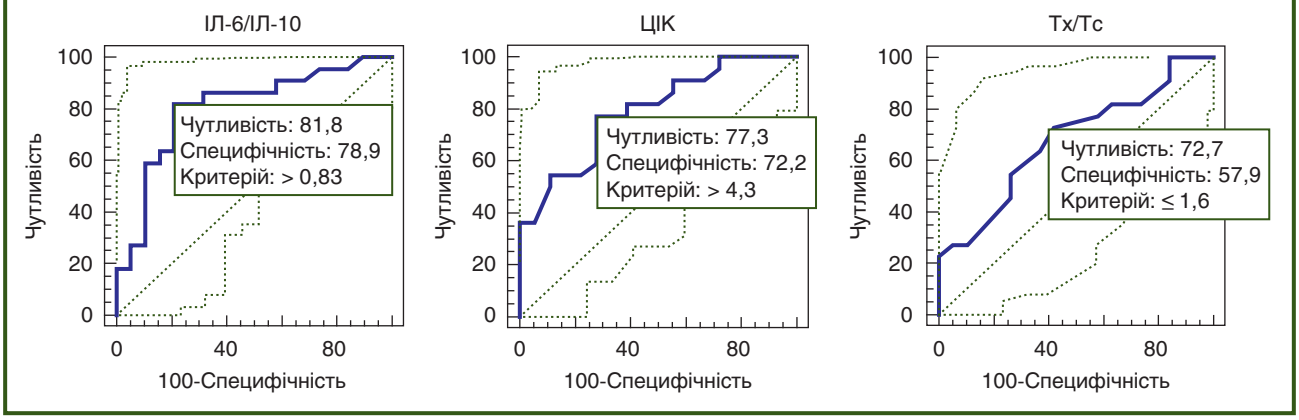

Рисунок 5 — ROC-криві коефіцієнтів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 та Тх/Тс, а також показника ЦІК для діагностики фіброзу печінки у хворих на ТГМ

Висновки

1. У хворих на хронічний токсичний гепатит медикаментозного генезу з вираженим фіброзом спостерігається підвищення вмісту АЛТ у 2,1 раза ($p > 0,05$) та АСТ — у 4,6 раза ($p = 0,023$) порівняно з рівнем даних показників у хворих із помірним фіброзом.

2. При прогресуванні фіброзу печінки при медикаментозному її ураженні відмічаються вірогідне зниження клітинного імунітету, збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів та рівня прозапальних цитокінів з одночасним зменшенням рівня протизапальних цитокінів.

3. Маркерами діагностики вираженого фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит медикаментозного генезу є рівень ІЛ-6/ІЛ-10 вище 0,83 (чутливість — 81,8 %, специфічність — 78,9 %), ЦІК понад 4,3 од.опт.щ. (чутливість — 77,3 %, специфічність — 72,2 %), коефіцієнт співвідношення Тх/Тс нижче або дорівнює 1,6 (чутливість — 72,7 %, специфічність — 57,9 %).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу та фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки» (номер держреєстрації 0118U001834). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів: *Діденко В.І.* — концепція та дизайн дослідження; *Татарчук О.М.* — проведення імунологічних досліджень та їх аналіз, оформлення статті; *Петішко О.П.* — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу, редагування статті; *Коненко І.С.* — проведення зсувнохвильової еластографії та аналіз отриманих даних; *Меланіч С.Л.* — відбір пацієнтів, аналіз біохімічних показників.

References

1. *Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. Hepatol Commun. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi:10.1002/hep4.1503.*

2. *Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int J Mol Sci. 2015 Dec 24;17(1):14. doi:10.3390/ijms17010014.*

3. *Hastings KL, Green MD, Gao B, Ganey PE, Roth RA, Burleson GR. Beyond Metabolism: Role of the Immune System in Hepatic Toxicity. Int J Toxicol. 2020 Mar/Apr;39(2):151-164. doi:10.1177/1091581819898399.*

4. *Ibrahim EA, Moawed FSM, Moustafa EM. Suppression of inflammatory cascades via novel cinnamic acid nanoparticles in acute hepatitis rat model. Arch Biochem Biophys. 2020 Dec 15;696:108658. doi:10.1016/j.abb.2020.108658.*

5. *Maiuri AR, Wassink B, Turkus JD, et al. Synergistic Cytotoxicity from Drugs and Cytokines In Vitro as an Approach to Classify Drugs According to Their Potential to Cause Idiosyncratic Hepatotoxicity: A Proof-of-Concept Study. J Pharmacol Exp Ther. 2017 Sep;362(3):459-473. doi:10.1124/jpet.117.242354.*

6. *Mannaa FA, Abdel-Wahhab KG. Physiological potential of cytokines and liver damages. Hepatoma Res. 2016;2:131-143. doi:10.20517/2394-5079.2015.58.*

7. *Caballería L, Pera G, Arteaga I, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;16(7):1138-1145.e5. doi:10.1016/j.cgh.2017.12.048.*

8. *Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. Correlation of immunological and biochemical indicators in patients with chronic diffuse liver diseases depending on the etiological factors of steatosis and liver fibrosis. Gastroenterologìa. 2019;53(2):115-122. doi:10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985. (in Ukrainian).*

9. *Niederreiter L, Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. Liver Research. 2018;2(1):14-20. doi:10.1016/j.livres.2018.03.003.*

10. *Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2019 Aug;71(2):371-378. doi:10.1016/j.jhep.2019.03.033.*

11. *Didenko VI, Tatarchuk OM, Melanich SL, Petishko OP. Features of indicators of the functional state of the liver, immune link, cytokine regulation and carbohydrate metabolism in patients with toxic chronic diffuse liver diseases. Gastroenterologìa. 2020;54(2):88-95 doi:10.22141/2308-2097.54.2.2020.206226. (in Ukrainian).*

12. *Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014.*

13. *Petishko OP, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Konenko IS. Diagnostic markers of progression of fibrous changes of the liver in patients with chronic diffuse diseases of alcoholic origin. Bulletin of medical and biological research. 2020;(3):47-52. doi:10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11295. (in Ukrainian).*

14. *Ivashkin VT, Baranovsky AYu, Raikhelson KL, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). Rossijskij žurnal gastroènterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019;29(1):101-131. doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. (in Russian).*

15. *Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Møller L, et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. Gastroenterology. 2016 Jan;150(1):123-33. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.040.*

16. *Boutari C, Perakakis N, Mantzoros CS. Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Endocrinol Metab (Seoul). 2018 Mar;33(1):33-43. doi:10.3803/EnM.2018.33.1.33.*

Отримано/Received 15.04.2021
Рецензовано/Revised 27.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 05.05.2021

Information about authors

V.I. Didenko, PhD, Director for Research of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8953-396x.

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-0672-972x.

O.P. Petishko, researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055.

I.S. Konenko, PhD, Senior Researcher of the department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irynakonenko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-7619-699x.

S.L. Melanich, PhD, Senior Researcher of liver and pancreas diseases department, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: svmelanich@ukr.net; https://orcid.org/0000-0003-3756-8882.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Financial Support. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" within the framework of the research work "To study the clinical, biochemical and structural features of the formation of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver diseases" (state registration number 0118U001834). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors: *Didenko V.I.* — concept and design of research; *Tatarchuk O.M.* — conducting immunological tests and their analysis, writing an article; *Petishko O.P.* — creation of an electronic database, statistical processing of material, editing of the article; *Konenko I.S.* — carrying out shear wave elastography and analysis of the obtained data; *Melanich S.L.* — selection of patients, analysis of biochemical parameters.

V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, I.S. Konenko, S.L. Melanich
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Markers of progression of liver fibrotic changes in patients with chronic toxic drug-induced hepatitis

Abstract. ***Background.*** In recent years, as a result of the growing expansion of the pharmaceutical market, there has been a clear trend towards an increase in the incidence of chronic toxic drug-induced hepatitis of drug genesis (TDIH). The appearance of fibrosis is considered the most important histological change that determines the further course of the disease. Therefore, the search for non-invasive or minimally invasive markers for assessing fibrotic changes in the liver remains an urgent issue in clinical practice. The purpose was to determine the diagnostic value of immunological parameters for stratification of the severity of liver fibrosis in patients with TDIH. ***Materials and methods.*** The study included 41 patients with TDIH, who were divided into three groups: group I consisted of 12 people without liver fibrosis (F0), group II — 22 patients with moderate fibrosis (F1-F2), group III — 7 individuals with severe liver fibrosis (F3-F4). Shear wave elastography was performed using a Soneus P7 system (Ukraine-Switzerland). All patients underwent a biochemical blood test with the determination of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST). The subpopulation composition of lymphocytes, circulating immune complexes (CIC), the level of interleukins (IL-6, IL-10) and tumor necrosis factor α were assessed. ***Results.*** The progression of liver fibrosis is accompanied by an increase in cytolytic syndrome: patients with severe fibrosis have a 3.3-fold increase in the ALT ($p < 0.05$) compared to the controls and a 2.1-fold ($p < 0.05$) compared to that in patients with moderate fibrosis. The AST level is significantly higher — by 4.6 times ($p = 0.023$) in patients with severe fibrosis than in those with moderate fibrosis. With the progression of liver fibrosis, there is a significant decrease in cellular immunity, an increase in the level of CIC and pro-inflammatory cytokines with a simultaneous decrease in the content of anti-inflammatory cytokines, which is confirmed by correlations between the liver stiffness index according to shear wave elastography data and the level of T-helpers ($r = –0.466$; $p = 0.03$), IL-6 ($r = 0.364$; $p = 0.01$), IL-10 ($r = –0.331$; $p = 0.039$) and CIC ($r = 0.381$; $p = 0.017$). ***Conclusions.*** Markers of the diagnosis of severe liver fibrosis in patients with TDIH are indicators such as the ratio of IL-6/IL-10 higher than 0.83 (sensitivity 81.8 %, specificity 78.9 %), CIC level more than 4.3 optical density units (sensitivity 77.3 %, specificity 72.2 %), the ratio of T-helpers/T-suppressors is less than or equal to 1.6 (sensitivity 72.7 %, specificity 57.9 %).

Keywords: chronic toxic drug-induced hepatitis; liver fibrosis; diagnostic markers