УДК 577.175.1 : [616.36 : 616.37] – 002.2 -056.24
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.6-12

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Дербак М. А., Бучок О. В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Часто перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) ускладнюється наявністю позапечінкових проявів та одночасних супутніх хвороб шлунково-кишкового тракту, одним із яких є хронічний панкреатит (ХП). Проте генез ушкоджень підшлункової залози при ХГС не є до кінця вивченим.

Мета дослідження. Порівняти показники цитокінового профілю у хворих на ХГС та ХГС ,поєднаний з ХП із різним рівнем вірусного навантаження, ступеня фіброзу печінки та фекальної еластази-1.

Матеріали та методи. У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на 3 групи: 1 гр. – 48 хворих на ХГС, 2 гр. – 28 хворих на ХП та 3 група – 72 хворих на ХГС+ХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. У свою чергу, пацієнти 3 групи були розділені на 3а групу (n=52) – хворі на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною (ЗС) недостатністю підшлункової залози (НПЗ) та 3б групу (n=20) – хворі на ХГС+ХП зі збереженою ЗС функцією ПЗ. Хворі були віком від 18 до 70 років та надали свою згоду на участь у дослідженні. ЗС функцію ПЗ оцінювали за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1). Ступінь фіброзу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс. ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), неоптерин у сироватці крові та ФЕ-1 в калі визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА). Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Результати досліджень. При аналізі отриманих результатів у всіх груп хворих були виявлені достовірно вищі рівні ІЛ-6, неоптерину, ФНП-а та знижені ІЛ-4 та ІЛ-10 порівняно з контрольною групою ($p<0,001$). Зокрема, у хворих 3-ої групи (ХГС+ХП), порівняно з хворими на ХГС без ХП та хворими на ХП встановлено у 1,75 та 1,5 разу вищі рівні ІЛ-6, в 2 і 1,9 разу – неоптерину та в 1,25 разу нижчі рівні протизапального ІЛ-10 порівняно з 1 і 2 групою ($p<0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями ФНП-а та ІЛ-4 у хворих усіх груп не було виявлено.

У хворих на ХГС+ХП з ранніми стадіями фіброзу (F0-1 та F1-2) визначалися вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих з глибшими стадіями фіброзу. Було встановлено, що рівні ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють із рівнем вірусного навантаження ($r=0,869$, $p<0,001$) та вираженістю некрозапального процесу в печінці за рівнями АЛТ ($r=0,68$, $p<0,001$). Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину та рівнем ФЕ-1 ($r=-0,649$, $p<0,001$). Середнє значення вірусного навантаження у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ було у 1,5 разу вище, ніж у хворих на ХГС+ХП зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ ($6,6±2,3*10^5$ МО/мл проти $4,5±2,2*10^3$ МО/мл). Середні рівні ФЕ-1 були у 2,9 разу нижчими в групі 3а, ніж у групі 3б (143±41,5 мкг/г проти 416±68,3 мкг/г) ($p<0,001$).

При порівнянні хворих 3а і 3б груп встановлено, що у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ виявлено вищі середні рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6: 28,7±5,16 пг/мл проти 22,9±5,58 пг/мл у хворих ХГС+ХП без ЗСНПЗ ($p<0,001$); неоптерину – 34,73±7,44 пг/мл проти 28,6±6,24 пг/мл ($p=0,005$) та нижчі значення протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – 4,34±1,7 пг/мл проти 5,63±1,69 пг/мл ($p=0,006$) та ІЛ-10 – 6,2±1,95 пг/мл проти 8,63±1,98 пг/мл ($p<0,001$). Натомість не було виявлено статистично значимої різниці в рівнях ФНП-α у цих хворих.

Висновки. У хворих на ХГС із супутнім ХП при наявності ЗСНПЗ встановлено більш виразний цитокіновий дисбаланс, ніж у хворих із збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, за рахунок високих рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 і неоптерину, що залежить від активності запального процесу в печінці та рівня вірусного навантаження.

Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину, високим вірусним навантаженням та рівнем ФЕ-1, що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС та запалення на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

Ключові слова*:* хронічний гепатит С, хронічний панкреатит, цитокіни, фекальна еластаза-1, запалення, фіброз, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози.

Peculiarities of the cytokine profile in patients with chronic hepatitis C combined with chronic pancreatitis

Derbak M.A., Buchok O.V.

Abstract. *Introduction*. The course of chronic hepatitis C (CHC) is often complicated by the presence of extrahepatic manifestations and concomitant diseases of the gastrointestinal tract, one of which is chronic pancreatitis (CP). However, the genesis of pancreatic damage in CHC is not fully understood.

The aim. To compare the indicators of the cytokine profile in patients with CHC and CHC combined with CP with different levels of viral load, degree of liver fibrosis and fecal elastase-1.

Materials and methods. The study included 148 patients who were divided into 3 groups: group 1 (n=48) patients with CHC, group 2 (n=28) patients with CP, and group 3 (n=72) patients with CHC+CP. The control group included 20 practically healthy people. In turn, the patients of group 3 were divided into group 3a (n=52) – patients with CHC+CP with EPI and group 3b (n=20) – patients with CHC+CP with preserved excretory function of the pancreas. The patients were aged from 18 to 70 years and gave their consent to participate in the study. The exocrine function of the pancreas was evaluated by the results of pancreatic fecal elastase-1 (FE-1). The degree of liver fibrosis was determined using a non-invasive diagnostic method – FibroMax. IL-6, IL-4, IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α), neopterin in blood serum and the level of FE-1 in stool were determined by ELISA. The analysis and processing of the results of the examination of patients was carried out using the computer program Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, USA) using parametric and non-parametric methods of evaluating the obtained results. The difference was considered statistically significant at $p<0.05$.

*The results***.** When analyzing the obtained results, in all groups of patients significantly higher levels of IL-6, neopterin, TNF-α and lower levels of IL-4 and IL-10 were found compared to the control group ($p<0.001$). Namely, in patients with CHC+CP, compared to patients with isolated CHC and CP, levels of IL-6 were 1.75 and 1.5 times higher, levels of neopterin were 2 and 1.9 times higher, and levels of anti-inflammatory IL-10 were 1.25 times lower in comparison with groups 1 and 2 ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between the levels of TNF-α and IL-4 in all groups of patients.

In patients with CHC+CP with early stages of fibrosis (F0-1 and F1-2), higher average levels of IL-6 and neopterin were determined than in patients with deeper stages of fibrosis. It was established that the levels of IL-6 and neopterin positively correlate with the level of viral load ($r=0.869$, $p<0.001$) and the severity of the necroinflammatory process in the liver according to ALT levels ($r=0.68$, $p<0.001$). In turn, a negative correlation was noted between the levels of IL-6, neopterin and the level of FE-1 ($r=-0.649$, $p<0.001$). The average value of the viral load in the group of HCV+CP with EPI was 1.5 times higher than in patients with HCV+CP with preserved exocrine function of the pancreas ($6.6\pm2.3*10^5$ IU/ml vs. 4.5 ± 2 ,$2*10^3$ IU/ml). In turn, mean FE-1 levels were 2.9 times lower in group 3a than in group 3b (143±41.5 μg/g vs. 416±68.3 μg/g) ($p<0.001$).

When comparing the data of patients of groups 3a and 3b, it was established that patients with CHC+CP with EPI had higher average levels of IL-6 inflammatory cytokines: 28.7±5.16 pg/ml versus 22.9±5.58 pg/ml in patients without EPI ($p<0.001$); neopterin – 34.73±7.44 pg/ml versus 28.6±6.24 pg/ml ($p=0.005$) and lower values of anti-inflammatory cytokines: IL-4 – 4.34±1.7 pg/ml versus 5 ,63±1.69 pg/ml ($p=0.006$) and IL-10 – 6.2±1.95 pg/ml versus 8.63±1.98 pg/ml ($p<0.001$). However, no statistically significant difference in TNF-α levels was found.

Conclusions. In patients with CHC with concomitant CP, in the presence of EPI, a more pronounced cytokine imbalance was established than in patients with preserved exocrine function of the pancreas, due to high levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and neopterin and depends on the activity of the inflammatory process in the liver and the level of viral load.

A negative correlation was noted between the levels of IL-6, neopterin, high viral load and the level of FE-1, which confirms the influence of replicative activity of HCV and inflammation on the exocrine function of the pancreas.

Key words: chronic hepatitis C, chronic pancreatitis, cytokines, fecal elastase-1, inflammation, fibrosis, exocrine function of the pancreas.

Вступ

У сучасному світі захворювання печінки, зокрема вірусного генезу, є надзвичайно актуальною проблемою. Вірус гепатиту С (ВГС) є однією з основних причин хронічного гепатиту, який найчастіше є наслідком безжовтяничної форми гострого гепатиту С. Вірусом гепатиту С (ВГС), за даними ВООЗ, у всьому світі інфіковано близько 58 млн осіб [1,2]. Він може спричиняти пошкодження печінки різного ступеня важкості – від мінімальних гістологічних змін до вираженого цирозу. Також наразі саме ХГС визнаний головною причиною гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Перебіг ХГС часто ускладнюється наявністю позапечінкових проявів та одночасних супутніх хвороб шлунково-кишкового тракту, однією із яких є хронічний панкреатит (ХП). Підшлункова залоза (ПЗ) і печінка анатомічно знаходяться в безпосередній близькості [3]. Генетичними передумовами обтяжуючого взаємовпливу ХГС та ХП є спільність систем крові, лімфообігу, іннервації, гормональної регуляції органів гепато-панкреато-гастродуоденальної зони [3,4]. Порушення функцій печінки, таких як знешкодження ендо- та екзогенних токсинів, дезактивація біологічно активних речовин та гастроінтестинальних гормонів, регуляція гемо- та гомеостазу в людському організмі при гепатитах зумовлює поліорганний вплив. В окремих дослідженнях підтверджено можливість реплікації ВГС у В-клітинах ПЗ із подальшим розвитком ЦД та ХП [5]. Тому ХП як із нормальною, так і з порушеною екскреторною функцією ПЗ розглядається як можливий позапечінковий прояв ХГС [6]. Водночас захворювання підшлункової залози, які впливають на відтік жовчі, можуть призвести до супутнього ураження печінки та погіршити її функціональний стан. Деякі дослідження показали, що пацієнти з діагнозом гострий або фульмінантний гепатит одночасно страждають від гострого панкреатиту [7–9]. Проте генез ушкоджень підшлункової залози при ХГС не є до кінця вивченим. Не зрозуміло чи має місце первинне ураження залози з розвитком ХП, який може посилювати перебіг ХГС, або ж, навпаки, йдеться про первинну гепатопатію, обумовлену вірусом, з наступним ушкодженням ПЗ та розвитком ХП. Тож вивчення спільних ланок патогенезу в поєднанні цих захворювань та їх взаємний вплив потребує подальших досліджень.

У запальному процесі печінки, спричиненому ВГС, задіяні декілька механізмів. Серед них регуляторні відповіді хазяїна, які опосередковані про- та протизапальними цитокінами. При ХГС імунна відповідь змінюється з часом і погіршується в міру прогресування хвороби та наявності супутніх захворювань [6]. Пошкодження печінки та хронічне запалення, викликане ВГС, призводять до руйнування гепатоцитів і домінуючого прозапального та профіброзного цитокінового мікрооточення. Цей факт, у свою чергу, активує зірчасті клітини печінки, міофібробласти та фібробласти, що призводить до відкладення позаклітинного матриксу та розвитку фіброзу [10].

У деяких публікаціях показано, що ЗСНПЗ частіше реєструється у хворих на ХГС із високим вірусним навантаженням та високою запальною активністю печінки [4,11]. Відомо, що у кожному запальному процесі беруть участь біологічно активні речовини – цитокіни. Цитокіни – це клас біологічно активних речовин, що проявляють імуномодулюючу дію. Синтез медіаторів запалення цитокінів – досить короткостроковий процес [12,13]. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів - цитокінового профілю [10,14].

Мета дослідження

Порівняти показники цитокінового профілю у хворих на ХГС та ХГС поєднаний з ХП із різним рівнем вірусного навантаження, ступеня фіброзу печінки та фекальної еластази-1.

Матеріали та методи

У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на 3 групи: 1 гр. – 48 хворих на ХГС, 2 гр. – 28 хворих на ХП та 3 група – 72 хворих на ХГС+ХП. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Пацієнти 3 групи були розділені на 3а групу (n=52) – хворі на ХГС+ХП з ЗСНПЗ та 3б групу (n=20) – хворі на ХГС+ХП зі збереженою ЗС функцією ПЗ. Хворі були віком від 18 до 70 років та всі підписували інформовану згоду на проведення досліджень, структура якої відповідала офіційно узгодженій, а самі дослідження – вимогам Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідним зако-

нам України і положенню ВООЗ. Дослідження схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/2 від 07.09.2021 р.).

Наукове дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держреєстрації 0121U110808 кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Діагноз ХГС встановлено відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +), а також індикацією у крові РНК HCV+ з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЦМКЛ м. Ужгород, КНП «ОКІЛ» ЗОР та комерційних лабораторіях («Діла» та «Астра-Діа»). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та фракції, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та γ-глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, фактора некрозу пухлин-α, (ФНП-α), неоптерину) у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі «STATFAX» згідно з рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США).

Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно з міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994). Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France). Також хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) за загальноприйнятою методикою. Усім пацієнтам було проведено копроскопію калу, де поява незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю дозволила запідозрити порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та формування хронічного панкреатиту (ХП).

Діагноз ХП встановлено відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), рівень якої досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена ЗС функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легкий ступінь ЗСНПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Результати досліджень

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що цитокіновий профіль змінений у всіх пацієнтів, проте найвиразнішими порушення були у хворих на ХГС+ХП. При аналізі отриманих результатів у хворих на ХГС, на ХП та хворих на ХГС із супутнім ХП були виявлені достовірно вищі рівні ІЛ-6, неоптерину, ФНП-а та знижені ІЛ-4 та ІЛ-10 порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p<0,001$). У хворих на ХГС+ХП, порівняно з хворими на ізольований ХГС та на ХП визначалися у 1,75 та 1,5 разу вищі рівні ІЛ-6, в 2 і 1,9 разу неоптерину та в 1,25 разу нижчі рівні протизапального ІЛ-10 порівняно з 1 і 2 групою ($p<0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями ФНП-а та ІЛ-4 у цих хворих не було виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни цитокінового профілю у обстежених пацієнтів

Показник, од. виміру	Групи			
	Контрольна група (n=20)	1 група ХГС (n=48)	2 група ХП (n=28)	3 група ХГС+ХП (n=72)
ІЛ-6, пг/мл	5,05±1,95	15,7±4,54*	18,8±3,76*	27,5±5,84 *$
Неоптерин, пг/мл	5,92±2,47	16,5±3,36*	17,1±4,21*	33,0±7,61 *$
ФНП- α, пг/мл	1,2 ± 0,55	15,5 ± 4,07*	16,1± 3,91*	14,3± 3,91 *
ІЛ-10, пг/мл	2,42±1,07	8,37±3,39*	8,6±2,53*	6,88±2,23 *$
ІЛ-4, пг/мл	1,58±0,72	5,07±1,36*	5,1±1,72*	4,7±1,79 *

*Примітка: *p<0,05 при порівнянні з контрольною групою, $ p<0,05 при порівнянні з 1 і 2 групою.*

У хворих на ХГС+ХП із ранніми стадіями фіброзу (ступінь фіброзу до F2) були виявлені вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих із глибшими стадіями фіброзу (рис. 1).

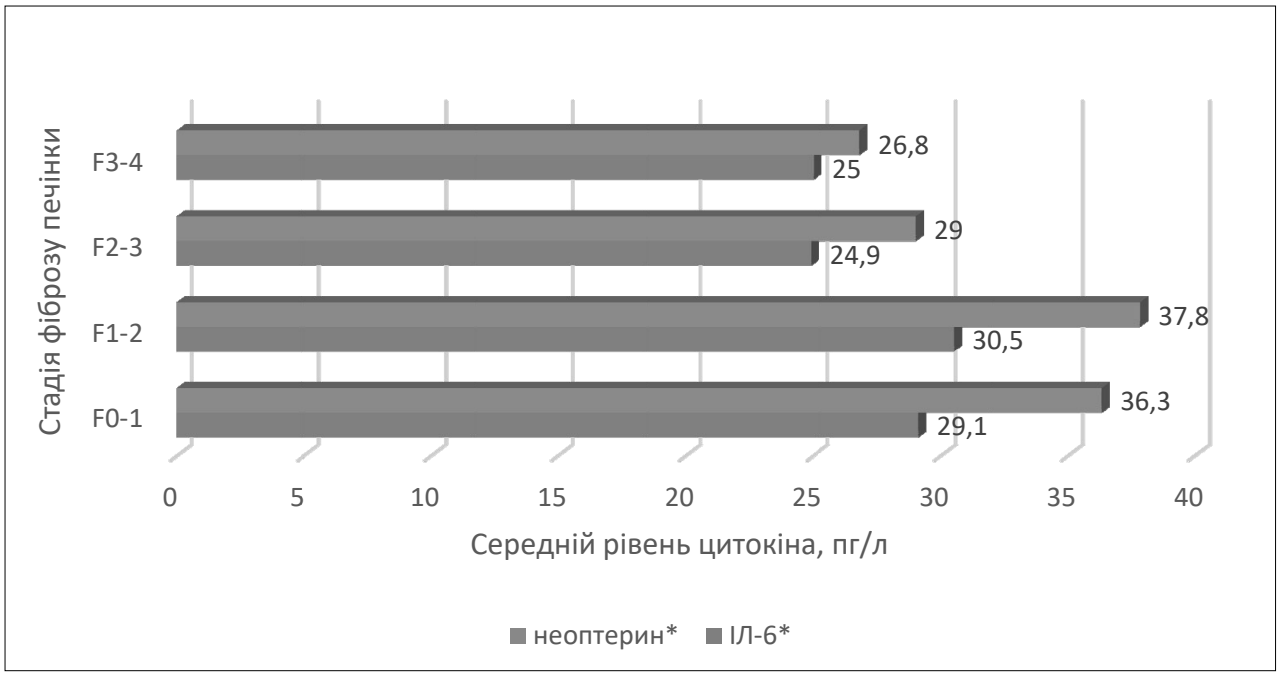

Рис. 1. Середні рівні ІЛ-6 та неоптерину у хворих на ХГС+ХП залежно від стадії фіброзу печінки.

*Примітка: *p<0,05 при порівнянні рівня цитокіну у хворих із різними стадіям фіброзу.*

Отримані нами дані збігаються з доведеними твердженнями інших науковців про роль цитокінів у прогресуванні хронічних захворювань печінки, зокрема гепатиту С [6,13].

Було встановлено, що рівні ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють з рівнем вірусного навантаження (r=0,869, p<0,001) та вираженістю некрозапального процесу в печінці за рівнями АЛТ (r=0,68, p<0,001). Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину та рівнем ФЕ-1 (r=-0,649, p<0,001). Середнє значення вірусного навантаження у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ було у 1,5 разу вище, ніж у хворих на ХГС+ХП зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ (6,6±2,3*105 МО/мл проти 4,5±2,2*103 МО/мл). Середні рівні ФЕ-1 були в 2,9 разу нижчими в групі 3а, ніж у групі 3б (143±41,5 мкг/г проти 416±68,3 мкг/г) (p<0,001), що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

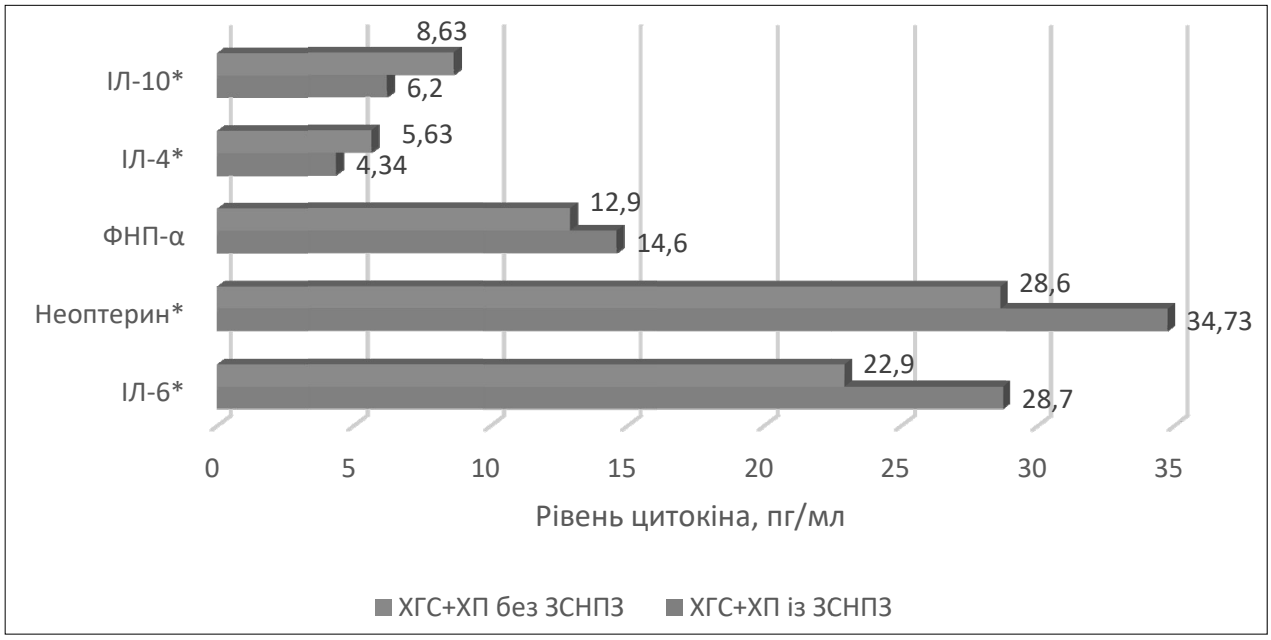

Рис. 2. Порівняння рівнів цитокінів у хворих на ХГС+ХП.

*Примітка: *p<0,05 при порівнянні хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ та хворих на ХГС+ХП без ЗСНПЗ.*

При порівнянні даних хворих 3а і 3б груп встановлено, що у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ спостерігалися вищі середні рівні запальних цитокінів ІЛ-6: 28,7±5,16 пг/мл проти 22,9±5,58 пг/мл у хворих ХГС+ХП без ЗСНПЗ (p<0,001); неоптерину – 34,73±7,44 пг/мл проти 28,6±6,24 пг/мл (p=0,005) та нижчі значення протизапальних цитокінів: ІЛ-4 – 4,34±1,7 пг/мл проти 5,63±1,69 пг/мл (p=0,006) та ІЛ-10 – 6,2±1,95 пг/мл проти 8,63±1,98 пг/мл (p<0,001) (рис. 2). Натомість не було виявлено статистично значимої різниці в рівнях ФНП-α.

Виявлений цитокіновий дисбаланс підтверджує активну участь у хронічному запальному процесі вказаних цитокінів та взаємообтяжуючий вплив ХГС і ХП та доповнює дані, отримані Babinets et al. (2019), Boldeanu et al. (2020), Komar et al. (2017) [4,6,15].

У хворих на ХГС+ХП з ранніми стадіями фіброзу (ступінь фіброзу до F2) нами були виявлені вищі середні рівні ІЛ-6 та неоптерину, ніж у хворих з глибшими стадіями фіброзу, що може свідчити про активну участь прозапальних цитокінів у хронічному запаленні та подальшому фіброзуванні.

Особливостями ІЛ–6 є те, що він є одним із основних прозапальних цитокінів, головним індуктором кінцевого етапу диференціації В-клітин і макрофагів, сильним стимулятором продукції білків гострої фази клітинами печінки та паралельно з цим здійснює протизапальну дію, стимулюючи при цьому вироблення інших прозапальних цитокінів. Біологічна сутність цього явища зводиться до того, що ІЛ–6 ніби завершує формування запального процесу – de Souza-Cruz (2016) [10]. ІЛ-10 є потужним протизапальним і антифіброзним цитокіном, що виробляється клітинами Th2 та може безпосередньо обмежувати атрофію та фіброз підшлункової залози. У той же час він знижує вивільнення та експресію TGF-β в ацинарних і стромальних клітинах підшлункової залози– Jin et al. (2020), Essa et al. (2021) [12,16]. Таким чином наші результати підтверджують наявність важчого ураження ПЗ з більш вираженим порушенням екзокринної функції у хворих на ХГС+ХП (нижчі рівні ФЕ-1 в калі) та більш вираженим дисбалансом цитокінів, а також вищу некрозапальну активність печінки за рівнем АЛТ у цих хворих.

Висновки

У хворих на ХГС із супутнім ХП при наявності ЗСНПЗ встановлено більш виразний цитокіновий дисбаланс, ніж у хворих зі збереженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, за рахунок високих рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6 і неоптерину, що залежить від активності запального процесу в печінці та рівня вірусного навантаження.

Виявлено негативну кореляцію між рівнями ІЛ-6, неоптерину, високим вірусним навантаженням та рівнем ФЕ-1, що підтверджує вплив реплікативної активності ВГС і запалення на зовнішньосекреторну функцію ПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yang J, Qi JL, Wang XX, Li XH, Jin R, Liu BY, et al. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India, and the United States from 1990 to 2019. Front Public Health. 2023 Mar 2;11:1041201.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detaIЛ/hepatitis-c.
3. Ghurburrun E, Borbath I, Lemaigre FP, Jacquemin P. Liver and Pancreas: Do Similar Embryonic Development and Tissue Organization Lead to Similar Mechanisms of Tumorigenesis? gene expr. 2018 Aug 22;18(3):149–55.
4. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HOl, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. Wiad Lek. 2019 Apr;72(4):595–9.
5. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. Virol J. 2017 Dec;14(1):237.
6. Boldeanu MV, Siloşi I, Bărbulescu AL, Sandu RE, Geormăneanu C, Pădureanu V, et al. Host immune response in chronic hepatitis C infection: involvement of cytokines and inflammasomes. Rom J Morphol Embryol. 2020;61(1):33–43.
7. Jain P. Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. WJG. 2007;13(43):5741.
8. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2020 Oct;20(7):1312–22.
9. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. Dig Dis Sci. 2021 Jul;66(7):2162–72.
10. de Souza-Cruz S, Victória MB, Tarragô AM, da Costa AG, Pimentel JPD, Pires EF, et al. Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a pro-inflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10. BMC Microbiology. 2016 Jan 7;16(1):3.
11. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. CEG. 2019 Mar;Volume 12:129–39.
12. Essa S, Siddique I, Saad M, Raghupathy R. Modulation of Production of Th1/Th2 Cytokines in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Neutrophils by Hepatitis C Virus Infection in Chronically Infected Patients. Pathogens. 2021 Nov 21;10(11):1519.
13. Ferreira J, Oliveira M, Bicho M, Serejo F. Role of Inflammatory/Immune Response and Cytokine Polymorphisms in the Severity of Chronic Hepatitis C (CHC) before and after Direct Acting Antiviral (DAAs) Treatment. IJMS. 2023 Jan 10;24(2):1380.
14. Afify M, Hamza AH, Alomari RA. Correlation Between Serum Cytokines, Interferons, and Liver Functions in Hepatitis C Virus Patients. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2017 Jan;37(1):32–8.
15. Komar HM, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Conwell DL, Lesinski GB. Local and Systemic Expression of Immunomodulatory Factors in Chronic Pancreatitis. Pancreas. 2017 Sep;46(8):986–93.
16. Jin G, Hong W, Guo Y, Bai Y, Chen B. Molecular Mechanism of Pancreatic Stellate Cells Activation in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Journal of Cancer. 2020 Jan 14;11(6):1505–15.

Отримано 01.09.2023 р.