

ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТАХ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ



І.В. ЛОСКУТОВА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
ORCID: 0000-0002-0673-537X

Р.Г. БІЧЕВСЬКА

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог відділення патології вагітних КУ «Пологовий будинок № 7», м. Одеса
ORCID: 0000-0003-1603-5171

Н.В. МАЦЮХ

асистент кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
ORCID: 0000-0002-3955-9691

Контакти:

Лоскутова Ірина Володимирівна
ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології
93012, Рубіжне, Будівельників, 32
Тел.: +38 (050) 262-69-46
Email: loskutovai115@gmail.com

ВСТУП

Під час вагітності функціональні резерви печінки мобілізуються для знешкодження продуктів життєдіяльності плода та забезпечення його пластичним матеріалом. Процес гестації супроводжується суттєвим збільшенням синтезу багатьох гормонів, особливо естрогену і прогестерону, які метаболізуються й інактивуються в печінці [16, 21]. Необхідно враховувати, що прогестерон впливає на тонус і моторику жовчовивідних шляхів та сприяє розвитку холелітіазу й холестазу навіть при фізіологічному перебігу вагітності у здорових жінок [16, 17, 21]. Доведено, що прогестерон здатний зменшувати білковосинтезувальну функцію печінки, що виявляється появою та наростанням ендогенної інтоксикації [16, 21]. Водночас зменшення продукції гормону веде до переривання вагітності [16, 17].

Захворювання гепатобілярної системи (ГБС), за даними дослідників [27, 30, 31], у жінок з невиношуванням вагітності (НВ) становить від 3 до 12% від загальної соматичної захворюваності. Наявні до вагітності структурні та функціональні зміни печінки можуть клінічно виявитися під час вагітності, маніфестуватися в патологічний процес із боку самої печінки або призвести до розвитку акушерських ускладнень, насамперед гестозу, НВ, плацентарної недостатності. Низка авторів [18, 22, 24] зазначає взаємозв'язок між порушенням функції печінки в I триместрі вагітності й високою частотою НВ. За даними E. Meidan (2013), підвищення рівня амінотрансфераз (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази) в перші 20 тижнів вагітності призводить до збільшення частоти розвитку тяжкого гестозу і навіть НВ [29]. Упродовж останніх років у літературі обговорюється ризик порушення функції печінки у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій із використанням гормональних препаратів на етапі планування і протягом вагітності для лікування та профілактики НВ [1, 2, 4, 6].

Медикаменти з гепатотоксичним потенціалом, зокрема синтетичні естрогени (пероральні контрацептиви), тетрациклін, нестероїдні протизапальні засоби, здатні викликати розвиток стеатозу печінки [1, 2, 6]. Як ускладнення стеатозу печінки під час вагітності може сформуватися внутрішньопечінковий холестаз із виявами метаболічних порушень. Це пов'язують

із надлишком ендогенних статевих гормонів, які чинять стимулювальний вплив на процеси жовчоутворення та інгібувальний – на жовчовиділення [18, 21, 33]. Токсичні агенти, що викликають жирову дистрофію печінки, можуть зумовити також розвиток некротично-запальних змін у гепатоцитах. Стеатоз печінки є початковою стадією неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), а тривалий перебіг стеатозу печінки без терапії має несприятливі наслідки й може стати причиною криптогенного цирозу [20, 29, 30]. У розвитку НАСГ важливу роль відіграють прозапальні цитокіни – фактор некрозу пухлин (ФНП) α , інтерлейкін (ІЛ) типу 6 та ІЛ-8 [3, 11, 15], які потенціюють розвиток запалення, некрозу та активацію фіброгенезу. У пацієнтів із НАСГ спостерігається гіперекспресія матричної РНК ФНП- α в печінці, що виявляється більш високими плазмовими концентраціями ФНП- α [8, 30]. Прозапальні цитокіни ІЛ-6 та ІЛ-8 є «гепатоцитактивувальними факторами» й можуть індукувати синтез прозапальних білків, як-от фібриноген і С-реактивний білок. У літературі повідомляється про підвищення [8, 11] та зниження концентрацій ІЛ-6 у крові при еволюції стеатозу в стеатогепатит [14].

У дослідженнях низки авторів встановлено вплив протизапального цитокіну ІЛ-10 на особливості перебігу НАСГ, що визначає ступінь вираженості фіброзу [18, 20, 25]. Вважається, що підвищений рівень ІЛ-10 у пацієнтів із НАСГ має позитивне клінічне значення [18, 25]. Однак кореляційний аналіз між вмістом ІЛ-10 і показниками цитолітичних ферментів виявив позитивний зв'язок між ІЛ-10 і γ -глутаматтранспептидазою, а також між ІЛ-10 і аланінамінотрансферазою, що демонструє прямий взаємозв'язок між біохімічною активністю запалення і вмістом у крові ІЛ-10. Цей медіатор пригнічує ефекторні функції макрофагів, Т-клітин, НК-клітин, нейтрофілів [23], що обмежує та усуває запальний процес.

Підвищена кількість прозапальних цитокінів підсилює вироблення протромбінази, активує коагуляційні механізми та знижує антикоагулянтну й фібринолітичну активність крові, у результаті чого відбувається утворення тромбів у судинах трофобласта [7, 9, 13]. Серед жінок із дисбіозом кишечника, зумовленим хронічною патологією ГБС і НВ, виявлено гіперкоагуляційні зміни з достовірною різницею показників гемостазу в жінок із фізіологічною вагітністю.

У жінок із загрозою переривання вагітності підтверджуються та доповнюються відомості про формування тромбофілічного статусу, причиною якого може бути системна ендотоксинемія внаслідок дисбактеріозу кишечника [10]. Проникнення до крові й печінки кишкових ендотоксинів сприяє посиленню синтезу прозапальних цитокінів [10], які не тільки чинять прямий ембріотоксичний ефект, але й обмежують інвазію трофобласта, порушуючи його нормальне формування [15, 19].

Мета дослідження: вивчити рівень сироваткових цитокінів у прегравідарному періоді в жінок із хронічними захворюваннями ГБС і репродуктивними втратами у I триместрі в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили в межах аналітичного спостереження «випадок-контроль». Набір клінічного матеріалу здійснювали на базі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства. Відбір проводили (за результатами амбулаторних карт) серед жінок, які перебували під диспансерним наглядом щодо НВ.

Загалом у дослідженні взяли участь 90 пацієнток із хронічною патологією ГБС, які в анамнезі мали мимовільні викидні на ранньому терміні.

Усі хворі обстежені в періоді прегравідарної підготовки. Серед обстежених у 32 пацієнток (35,6%) діагностовано стеатоз печінки, у 68 (64,4%) – НАСГ. Причому у 24 осіб (35,3%) спостерігалася загострення хронічної патології печінки, у решти – стадія стійкої або нестійкої клініко-лабораторної ремісії. Індекс маси тіла пацієнток не перевищував $25,2 \pm 1,4$ кг/м².

Із дослідження було виключено жінок з антифосфоліпідним і метаболічним синдромами, запаленням матки та придатків у фазі загострення, дисгормональними порушеннями, зокрема з недостатністю лютеїнової фази циклу, інфікованих вірусами гепатитів В та С (відсутність HBsAg, HBeAg, анти-HBc, анти-HBe, анти-HCV), вірусом імунодефіциту людини, а також пацієнток з алкогольною інтоксикацією та токсичними ураженнями печінки.

Групу контролю становили жінки з повторною вагітністю, без клініко-лабораторних виявів ураження печінки та біліарного тракту (жінки, які були на обліку в лікаря жіночої консультації).

Функціональний стан печінки оцінювали за розширеною програмою з верифікацією біохімічних параметрів крові та інструментальних (УЗД органів черевної порожнини) параметрів для визначення стану паренхіми печінки й біліарного тракту [5].

Крім загальноприйнятих лабораторних досліджень проводили вивчення вмісту ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 і ФНП-α в сироватці крові, який визначали на лабораторному оснащенні Immunochem-2100 (НТІ, США) за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням наборів тест-систем виробництва «Вектор-Бест» (Україна). Для визначення референтної норми цитокінів у сироватці крові було обстежено 8 жінок з-поміж донорів.

Отримані цифрові дані були оброблені за допомогою математичного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Statistica, розрахованих на обробку медичної інформації. Під час аналізу результатів використано

перевірку нормальності розподілу випадкової величини, критерій С'юдента для визначення можливих меж похибки (у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення).

Дослідження затверджене комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 1 від 26.01.2021 р.). Усі обстежені жінки дали письмову інформовану згоду пацієнтів (добровольців) на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС з мимовільними викиднями в I триместрі в періоді прегравідарної підготовки відмічався цитокіновий дисбаланс у бік накопичення цитокінів із запальною активністю. Концентрація ФНП-α в сироватці крові збільшувалася у 2,29 раза відносно норми (при референтній нормі $3,8 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,001$), що становило в середньому $8,7 \pm 1,3$ пг/мл. У хворих рівень сироваткового ІЛ-6 був вищим за норму в 1,84 раза (при референтній нормі $9,3 \pm 0,8$ пг/мл, $p < 0,001$) та досягав у середньому $17,1 \pm 1,4$ пг/мл, тобто спостерігалася активація системних запальних реакцій. Вміст сироваткового ІЛ-8 у пацієнток, які були під наглядом, збільшувався в півтора раза (при референтній нормі $37,2 \pm 3,5$ пг/мл, $p < 0,001$), становлячи $55,9 \pm 4,3$ пг/мл. Кратність ІЛ-2 була збільшена у 1,46 раза відносно норми (при референтній нормі $29,4 \pm 2,9$ пг/мл, $p < 0,001$), що дорівнювало $42,9 \pm 2,4$ пг/мл.

Концентрація протизапального цитокіну (ІЛ-10) у сироватці крові пацієнток із хронічною патологією ГБС у прегравідарному періоді мала лише тенденцію до збільшення в 1,31 раза, що становило в середньому $22,0 \pm 1,5$ пг/мл (при референтній нормі $16,8 \pm 2,0$ пг/мл, $p < 0,01$).

Дослідження інтегральних індексів, які характеризують співвідношення опозиційних цитокінів (із прозапальною та протизапальною активністю), при хронічних захворюваннях ГБС у жінок із мимовільними викиднями на ранньому терміні вагітності виявило зростання їх значення, однак лише коефіцієнт ФНП-α/ІЛ-10 мав вірогідні зміни відносно норми – в 1,74 раза (при нормі $0,23 \pm 0,08$, $p < 0,001$). Значення співвідношень ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 вірогідно від норми не відрізнялися: фіксувалося зростання в 1,10 раза (при нормі $1,75 \pm 0,14$, $p = 0,43$) та в 1,42 раза (при нормі $0,55 \pm 0,09$, $p = 0,09$) відповідно (рисунки).

Автори проаналізували рівень сироваткових цитокінів в обстежених пацієнток залежно від стадії активності НАСГ та наявності стеатозу печінки. Встановлено, що найбільш виражені зміни сироваткових цитокінів у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі відмічалися при активному запальному процесі в печінці (загостренні НАСГ). Однак при стеатозі печінки та стадії клініко-лабораторної ремісії НАСГ показники цитокінів у сироватці крові між собою вірогідно не відрізнялися (табл. 1). У жінок із ознаками загострення НАСГ вміст сироваткового ФНП-α перевищував референтну норму у 3,66 раза ($p < 0,001$), ІЛ-6 – у 2,57 ($p < 0,001$), ІЛ-8 – у 2,18 ($p < 0,001$) та ІЛ-2 – в 1,95 раза ($p < 0,001$). При стійкій або нестійкій ремісії НАСГ рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові зберігався підвищеним, але був менш вираженим, ніж при активному запальному процесі

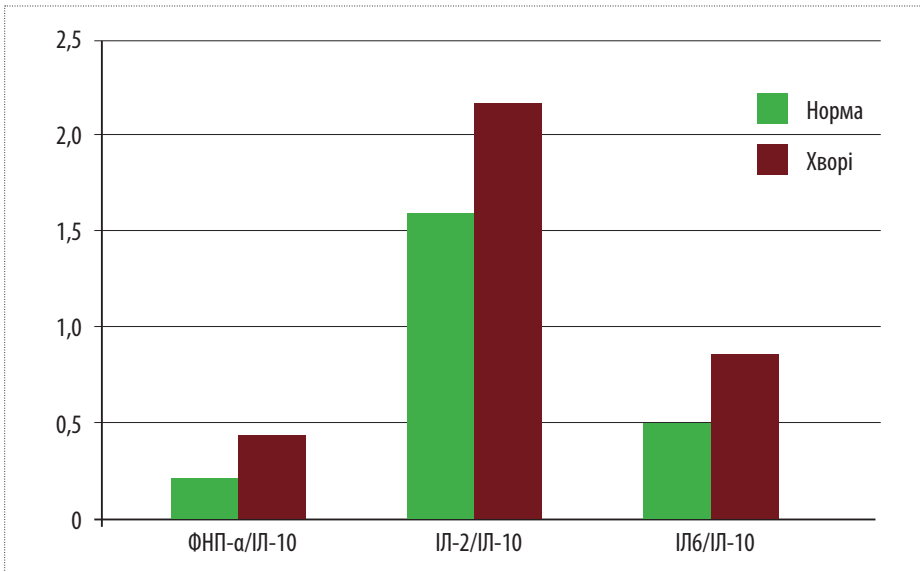


Рисунок. Значення інтегральних індексів про-/протизапальних цитокінів у пацієнток з обтяженим преморбідним фоном у прегравідарному періоді

в печінці. Так, концентрація ФНП-α зберігалася на рівні, вищому від норми в 1,87 раза ($p < 0,01$), ІЛ-6 – в 1,61 ($p < 0,001$), ІЛ-8 та ІЛ-2 – в 1,20 раза ($p = 0,15$ та $p = 0,14$ відповідно). У жінок зі стеатозом печінки вірогідні зміни концентрації відносно референтної норми відмічалися лише для ІЛ-6 (в 1,33 раза, $p < 0,01$), що в середньому становило $12,4 \pm 0,9$ пг/мл. Однак інші прозапальні цитокіни достовірно від норми не відрізнялися: ФНП-α – в 1,34 раза ($p = 0,26$), ІЛ-2 – в 1,18 ($p = 0,16$) та ІЛ-8 – в 1,13 раза ($p = 0,26$), що становило $5,1 \pm 0,9$ пг/мл, $34,7 \pm 2,3$ пг/мл та $42,1 \pm 2,4$ пг/мл відповідно (табл. 1).

Концентрація протизапального цитокіну (ІЛ-10) у сироватці крові жінок, хворих на стеатоз печінки, у прегравідарний період залишалася на верхній межі норми ($18,7 \pm 1,0$ пг/мл при референтній нормі $16,8 \pm 2,0$ пг/мл, $p = 0,4$). У жінок із наявністю хронічного запального процесу в печінці вміст ІЛ-10 незалежно від вираженості активності патологічного процесу перевищував норму: при загостренні – в 1,30 раза ($p = 0,07$), а при клініко-лабораторних ознаках ремісії НАСГ – в 1,51 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Порівняння інтегральних індексів опозиційних цитокінів (ФНП-α/ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10) при хронічній патології печінки в жінок із мимовільними викиднями в анамнезі продемонструвало їхні зміни. При стеатозі печінки значення коефіцієнтів зали-

шалися на верхній межі норми з тенденцією до збільшення: ФНП-α/ІЛ-10 – $0,27 \pm 0,07$ (при нормі $0,23 \pm 0,08$, $p = 0,71$), ІЛ-2/ІЛ-10 – $1,86 \pm 0,19$ (при нормі $1,75 \pm 0,14$, $p = 0,64$) та ІЛ-6/ІЛ-10 – $0,66 \pm 0,1$ (при нормі $0,55 \pm 0,09$, $p = 0,42$). У хворих на НАСГ у період ремісії значення інтегральних індексів були різноспрямовані: ФНП-α/ІЛ-10 був невірогідно вищим від норми (в 1,30 раза, $p = 0,56$), ІЛ-6/ІЛ-10 залишався в межах

норми ($0,59 \pm 0,09$, $p = 0,75$), а ІЛ-2/ІЛ-10 – в 1,26 раза нижчим за норму ($p < 0,01$). При загостренні НАСГ інтегральні індекси, які характеризують співвідношення про- і протизапальних цитокінів зростали, що свідчило про активацію запального процесу в печінці на тлі недостатності процесів його компенсації. Індекс ФНП-α/ІЛ-10 зростав у 2,74 раза ($p < 0,001$), ІЛ-6/ІЛ-10 – майже вдвічі ($p < 0,01$), ІЛ-2/ІЛ-10 – у півтора раза ($p < 0,01$) (табл. 2).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Цитокіни вважаються критерієм, за яким нескладно визначити тип подальшої імунної відповіді, що має принципове значення для розвитку ефективного імунного захисту, прогнозу й корекції патологічних процесів. Одним із головних чинників, які сприяють трансформуванню стеатозу в стеатогепатит, є гіперпродукція цитокінів імунокомпетентними клітинами [3, 11, 18]. У пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі в період прегравідарної підготовки відмічалася зростання синтезу прозапального пулу цитокінів незалежно від тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу, що свідчило про ак-

Таблиця 1. Рівень сироваткових цитокінів у обстежених пацієнток залежно від вираженості патологічного процесу в печінці та його активності, $M \pm m$

Цитокіни	Референтна норма (n = 8)	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n = 90)		
		НАСГ (n = 68)		Стеатоз печінки (n = 32)
		НАСГ, стадія загострення (n = 24)	НАСГ, стадія ремісії (n = 44)	
ФНП-α, пг/мл	$3,8 \pm 0,7$	$13,9 \pm 2,1^{***}$	$7,1 \pm 1,1^{**}$	$5,1 \pm 0,9^{**}$
ІЛ-2, пг/мл	$29,4 \pm 2,9$	$57,3 \pm 4,6^{***}$	$35,2 \pm 2,6$	$34,7 \pm 2,3$
ІЛ-6, пг/мл	$9,3 \pm 0,8$	$23,9 \pm 2,2^{***}$	$15,0 \pm 1,3^{***}$	$12,4 \pm 0,9^{**}$
ІЛ-8, пг/мл	$37,2 \pm 3,5$	$81,1 \pm 6,7^{***}$	$44,5 \pm 3,6$	$42,1 \pm 2,4$
ІЛ-10, пг/мл	$16,8 \pm 2,0$	$21,9 \pm 1,8$	$25,4 \pm 1,7^{***}$	$18,7 \pm 1,0$

**достовірна різниця при $p < 0,01$ між групою та нормою

***достовірна різниця при $p < 0,001$ між групою та нормою

Таблиця 2. Значення інтегральних індексів у пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі на тлі хронічних захворювань ГБС у прегравідарному періоді, $M \pm m$

Цитокіни	Референтна норма (n = 8)	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n = 90)		
		НАСГ (n = 68)		Стеатоз печінки (n = 32)
		НАСГ, стадія загострення (n = 24)	НАСГ, стадія ремісії (n = 44)	
ФНП-α/ІЛ-10	$0,23 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,11^{***}$	$0,30 \pm 0,09$	$0,27 \pm 0,07$
ІЛ-2/ІЛ-10	$1,75 \pm 0,14$	$2,62 \pm 0,31^{**}$	$1,39 \pm 0,10$	$1,86 \pm 0,19$
ІЛ-6/ІЛ-10	$0,55 \pm 0,09$	$1,09 \pm 0,13^{***}$	$0,59 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,10$

**достовірна різниця при $p < 0,01$ між групою та нормою

***достовірна різниця при $p < 0,001$ між групою та нормою

тивацію системних запальних реакцій з індукцією синтезу гострофазових білків гепатоцитами. Високий вміст ФНП- α здатен ініціювати розвиток некрозу печінки при пошкодженні гепатоцитів (жировий гепатоз, запалення, токсини), а ІЛ-6 виступає «гепатоцитаktivувальним фактором», який спроможний регулювати імунні реакції та відіграє провідну роль в ініціації запалення [24, 27, 30]. В обстежених пацієнток із обтяженим преморбідним фоном встановлено зростання концентрації ФНП- α в сироватці крові, причому максимальний вміст спостерігався в жінок з активним запальним процесом у печінці (загострення НАСГ). Гіперпродукція ФНП- α активує синтез жирних кислот печінкою, підвищуючи рівень сироваткових тригліцеридів та атерогенних фракцій ліпопротеїдів. Стабільна гіперхолестеремія може бути чинником ризику щодо мимовільного викидня на ранньому терміні [4, 28, 32]. Високий вміст ІЛ-6 провокує процес фіброзування в печінковій тканині, причому ступінь фіброзу позитивно корелює з концентрацією сироваткового ІЛ-6. Однак деякі автори [3, 8] встановили зменшення вмісту цього цитокіну, що пов'язують із двоїстою дією ІЛ-6 – як про-, так і протизапальною. У наших дослідженнях виявлено зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові незалежно від вираженості дегенеративно-деструктивних процесів у гепатоцитах, що свідчить про активну запальну реакцію. Роль цитокінів при НВ пояснюється ембріотоксичною дією ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6. Так, ФНП- α та ІЛ-6 регулюють апоптоз трофобластичних клітин, продукцію протеаз, біосинтез простагландинів і гормонів [11, 14, 23]. Тому високий вміст цих цитокінів можна розцінити як провокувальний фактор щодо НВ, що потребує медикаментозної корекції в прегравідарному періоді.

До провідних медіаторів запальної відповіді належить ІЛ-8, який активує макрофаги в осередку uszkodження. Зростання ІЛ-8 у крові пов'язують із розвитком оксидативного стресу, при якому посилюється апоптоз гепатоцитів з індукцією цитотоксичних імунних реакцій [19, 26]. Зростання рівня ІЛ-8 асоціюється з наявністю запального (гострого або хронічного) процесу. У період прегравідарної підготовки жінок з обтяженим преморбідним фоном (хронічними захворюваннями ГБС і мимовільними викиднями в анамнезі) спостерігалось збільшення хемокіну ІЛ-8: мінімальні значення були в пацієнток зі стеатозом печінки, а максимальні – при загостренні НАСГ. Незважаючи на продукцію ІЛ-8 протягом усієї вагітності, що пов'язано з активацією факторів вродженого імунітету, суттєве його зростання можна вважати предиктором розвитку гестозу [25, 26], а також НВ, оскільки це є «провокатором» продукції матриксної металопротеїнази 8 типу, яка руйнує клітини трофобласта [12].

В обстежених хворих встановлено збільшення концентрації ІЛ-2 у сироватці крові, що характерно для активації лімфоцитів CD25+ і вважається опосередкованим підтвердженням розвитку гуморальної імунної відповіді з недостатністю фільтрувальної функції печінки та накопичення імунних комплексів. Посилення продукції ІЛ-2 в період вагітності спричиняє загибель плода. Цей процес пов'язують з активацією цитокіном лімфоцитів, які справляють цитотоксичний ефект на клітини трофобласта [3, 11, 15].

Зменшення вмісту ІЛ-10 негативно впливає на прогресування запально-дегенеративного процесу в печінці [26, 28, 33]. У представленому дослідженні відмічалось недостовірне зростання протизапального цитокіну в сироватці крові, причому зміни концентрації ІЛ-10 залежали від дистрофічного процесу та ступеня активності запалення в печінці. Максимальне збільшення вивченого цитокіну було виявлено у хворих із неактивним запальним процесом у печінці (стадія ремісії НАСГ), тоді як при загостренні НАСГ його вміст поступово зменшувався. При стеатозі печінки в жінок із наявністю мимовільних викиднів на ранньому терміні в анамнезі встановлено відносну недостатність синтезу ІЛ-10, тому його рівень у сироватці крові залишався в межах норми. Тривале збереження відносної недостатності ІЛ-10 сприяє збереженню запалення, а під час вагітності може призвести до спектру гестаційних ускладнень, навіть до викидня. Крім того, ІЛ-10 сприяють генерації регуляторних Т-клітин із супресорною активністю, які відіграють важливу роль в успішній вагітності [3, 15].

Під час дослідження взаємозв'язку між рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів встановлено збільшення ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові на тлі зменшення відносно низького рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих із клініко-лабораторними виявами активації запального процесу в печінці (загострення НАСГ). Водночас помірно зростання вивчених прозапальних і протизапального цитокінів при стеатозі печінки та стадії ремісії НАСГ, імовірно, пов'язане з адаптаційними механізмами в паренхімі печінки, що сприяє пригніченню активності запальних процесів і затримці прогресування процесу фіброзу. Порушення балансу продукції цитокінів Т-хелперів 1 типу (Th1) та Т-хелперів 2 типу (Th2) має важливе значення в патогенезі виникнення та прогресування патології ГБС, а їхні кількісні співвідношення між опозиційними цитокінами можуть визначати компенсацію патологічного процесу в печінці. У наших дослідженнях встановлено зростання інтегральних індексів, які характеризують співвідношення про-/протизапальні цитокіни, за рахунок підвищеного вмісту прозапального пулу.

Отже, отримані дані підтверджують значення досліджених цитокінів в еволюції стеатозу печінки в НАСГ, а також свідчать про можливість використання цих показників як неінвазивних маркерів стеатозу й активності запалення в печінці. Зниження активності цитокінів Th2 (недостатній синтез ІЛ-10) на тлі гіперпродукції цитокінів Th1, імовірно, пов'язане з адаптаційними механізмами в печінковій тканині, що приводить до зниження активності запального процесу із прогресуванням фіброзу печінки.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із репродуктивними втратами на ранньому терміні вагітності в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС спостерігаються зміни в цитокіновому статусі, що характеризується вираженістю запальних реакцій і прогресуванням патологічного процесу в печінці.

2. При стеатозі печінки у пацієнток із мимовільними викиднями в анамнезі в сироватці крові виявлено помірно

зростання прозапальних (ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8) цитокінів на тлі збереження в межах референтних значень протизапального (ІЛ-10) цитокіну, що підтверджує наявність низькорівневого хронічного запалення.

3. Найбільш виражений цитокіновий дисбаланс у обстежених хворих із обтяженим преморбідним фоном встановлено при НАСГ у стадії загострення: суттєве збільшення прозапальних (ФНП-α, ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8) цитокінів на тлі помірної зростання протизапального (ІЛ-10) цитокіну. Тому інтегральні індекси опозиційних цитокінів були максимальними. У стадії клініко-лабораторної ремісії хронічного запального процесу в печінці відмічалось помірне збільшення прозапальних та суттєве – протизапальних цитокінів. Аналіз коефіцієнтів співвідношення про-/протизапальних

цитокінів показав їх помірне зростання, що підтверджує можливість еволюції стеатозу в НАСГ і підкреслює наявність в організмі жінок стабільного запального процесу, який може впливати на формування репродуктивних втрат у І триместрі гестації.

4. Для стабілізації патологічного процесу в печінці жінок, хворих на стеатоз і НАСГ, для профілактики невиношування вагітності на ранньому терміні є доцільним у періоді прегравідарної підготовки призначати медикаментозні засоби, спрямовані на відновлення балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аджиева, Р.К.

К лечению привычного невынашивания беременности / Аджиева, Р.К., Ибрагимова Э.И. // Проблемы экологической медицины. VI Республиканская научно-практическая конференция. – 2016. – С. 170–173.

Adzhieva, R.K., Ibragimova E.I.

“To the treatment of habitual miscarriage.” Problems of ecological medicine. VI Republican scientific and practical conference (2016): 170–3.

2. Аржанова, О.Н.

Невынашивание беременности: профилактика и лечение / Аржанова, О.Н., Сельков, С.А., Савичева, А.М. [и др.]; Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербургский государственный университет. – 3-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург, 2019. – 94 с.

Arzhanova, O.N., Selkov, S.A., Savicheva, A.M., et al.

Miscarriage. Prevention and treatment (3rd edition, revised and expanded). Saint-Petersburg, 2019. 94 p.

3. Барковский, Д.Е.

Изменения Т-хелпер ассоциированных цитокінов при угрозе невынашивания беременности / Барковский, Д.Е. // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21. – № 3 (114). – С. 373–376.

Barkovskiy, D.Y.

“Changes in T-helper associated cytokines and the risk of miscarriage.” Zaporozhye Medical Journal 21.3 (2019): 373–76. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191

4. Батрак, Н.В.

Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / Батрак, Н.В., Малышкина, А.И., Сотникова, Н.Ю. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 79–86.

Batrak, N.V., Malyshkina, A.I., Sotnikova N.Y., et al.

“Medical and social factors and pathogenetic mechanisms of early pregnancy loss in women with recurrent miscarriage.” Obstetrics and gynecology 7 (2020): 79–86. DOI: 10.18565/aig.2020.7.79-86

5. Хобзей, М.К., Харченко, Н.В., та ін.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит. Затверджено наказом МОЗ України 06 листопада 2014 року № 826. Київ, 2014. 37 с.

Khobzey, M.K., Kharchenko, N.V., et al.

Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis. Approved by the order of the Ministry of health of Ukraine on November 06, 2014 No. 826. Kyiv, 2014. 37 p.

6. Биржанова, Г.Т.

Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности / Биржанова, Г.Т., Бикташева, Х.М. // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 3 (36). – С. 46–50.

Birzhanova, G.T., Biktasheva, H.M.

“Global trends in examination and therapy recurrent pregnancy loss.” Reproductive medicine 3.36 (2018): 46–50.

7. Бицадзе, В.О.

Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности / Бицадзе В.О., Макацария, А.Д., Хизроева, Д.Х. [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 5 (60). – С. 22–29.

Bitsadze, V.O., Makatsariya, A.D., Hizroeva, D.H., et al.

“Thrombophilia as the most important link of the pathogenesis of pregnancy complications.” Practical medicine 5.60 (2012): 22–9.

8. Досова, С.Ю.

Исследование маркеров повреждения мозговой ткани и апоптоза, цитокінов у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Досова, С.Ю., Стольников, И.И., Слюсарь, Н.Н. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 75–77.

Dossova, S.Y., Stolnikova, I.I., Slyusar, N.N.

“Study of markers of brain tissue damage, cytokines, apoptosis markers in patients with recurrent miscarriage.” Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center 3.14 (2019): 75–7. DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.13.29.015

9. Дубоссарская, З.М.

Опыт ведения беременности у женщин с невынашиванием беременности в условиях тромбофилии / Дубоссарская, З.М., Дюка, Ю.М. // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 85.

Dubossarskaya, Z.M., Duka, Y.M.

“Experience of conducting pregnancy at women with pregnancy losses in the conditions of thrombophilia.” Woman’s health 8.94 (2014): 85.

10. Кислицына, Н.Д.

Дисбактериоз кишечника – фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? / Кислицына, Н.Д., Безменко, А.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 2. – С. 70–78.

Kislitsyna, N.D., Bezmenko, A.A.

“Intestinal dysbiosis is a risk factor or a cause of miscarriage?” Journal of Obstetrics and Women’s Diseases 2.67 (2018): 70–8. DOI: 10.17816/JOWD67270-78

11. Козелкова, Е.В.

Цитокіновий профіль пациенток з привычним невынашиванием беременности / Козелкова, Е.В., Крошкина, Н.В. // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Сборник трудов конференции. Иваново. – 2020. – С. 147–149.

Kozelkova, E.V., Kroshkina, N.V.

“Cytokine profile of patients with recurrent miscarriage.” Biomedical, clinical and social issues of human health and pathology. Proceedings of the conference. Ivanovo (2020): 147–49.

12. Кореновский, Ю.В.

Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Кореновский, Ю.В., Синельникова, Л.М., Фильчакова, О.Н. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 5–2 (87). – С. 146–149.

Korenovsky, Y.V., Sinelnikova, L.M., Filchakova, O.N., et al.

“Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases during pregnancy and delivery.” Acta Biomedica Scientifica 5–2.87 (2012): 146–49.

13. Лемеш, А.В.

Анатомическая характеристика плаценты при нормальной беременности при угрозе ее невынашивания / Лемеш, А.В., Волчквич, Д.А. // Весенние анатомические чтения. Сборник статей научно-практической конференции, посвященной памяти доцента Колесова М.А. – 2016. – С. 115–119.

Lemesh, A.V., Volchkevich, D.A.

“Anatomical characteristics of the placenta in normal pregnancy with the threat of miscarriage.” Spring anatomical readings. Collection of articles of the scientific-practical conference dedicated to the memory of associate professor Kolesov M.A. (2016): 115–19.

14. Макарко, А.И.

Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы / Макарко, А.И., Буянова, С.Н., Иванова, О.Г. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 5. – С. 10–16.

Makarkov, A.I., Buianova, S.N., Ivanova, O.G., et al.

“The specific features of T-cell immunoregulation in miscarriage: paradigm evolution.” Russian bulletin of obstetrician-gynecologist 5.12 (2012): 10–6.

15. Малышкина, А.И.

Особенности содержания цитокінов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности / Малышкина, А.И., Сотникова, Н.Ю., Крошкина, Н.В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 299–303.

Malyshkina, A.I., Sotnikova, N.Y., Kroshkina, N.V., et al.

“Peculiarities of the content of peripheral blood cytokines in pregnant women with a habitual miscarriage.” Clinical laboratory diagnostics 5.65 (2020): 299–303. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303

16. Радзинский, В.Е.

Прогестерон и репродуктивные потери / Радзинский, В.Е., Ордянец, И.М., Побединская, О.С. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 8. – С. 109–114.

Radzinsky, V.E., Ordyanets, I.M., Pobedinskaya, O.S., et al.

“Progesterone and reproductive losses.” Obstetrics and gynecology 8 (2017): 109–14. DOI: 10.18565/aig.2017.8.109-14

17. Радзинский, В.Е.

Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности / Радзинский, В.Е., Хамошина, М.Б., Тулупова, М.С. [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 5. – С. 74–82.

Radzinsky, V.E., Khamoshina, M.B., Tulupova, M.S., et al.

“Progesterone: disputable issues of therapy and prevention of prematurity and preterm birth.” Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training 5.7 (2019): 74–82. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13910

18. Рзаева, Р.Н.

Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении / Рзаева, Р.Н., Мозговая, Е.В., Пальгова, Л.К. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 6. – С. 47–54.

Rzaeva, R.N., Mozgovaya, E.V., Palgova, L.K., et al.

“The features of pregnancy at women with liver steatosis and obesity.” Journal of obstetrics and women’s diseases 6.62 (2013): 47–54.

19. Сияжкова, А.А.

Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности / Сияжкова, А.А., Шпилицына, Е.В., Будилковская, О.В. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 2. – С. 59–70.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ КОНСИЛІУМ

Sinyakova, A.A., Shipitsyna, E.V., Budilovskaya, O.V., et al.
"Anamnestic and microbiological predictors of miscarriage." Journal of obstetrics and women's diseases 2.68 (2019): 59–70.
DOI: 10.17816/JOWD68259-70

20. Фадєєнко, Г.Д.

Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту / Фадєєнко, Г.Д., Колеснікова, О.В., Соломенцева, Т.А. // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 1 (99). — С. 53–60.
Fadieienko, G.D., Kolesnikova, O.V., Solomenseva, T.A.

"The new opportunities of treatment of non-alcoholic steatohepatitis." Modern gastroenterology 1.99 (2018): 53–60.

21. Хворостухина, Н.Ф.

Особенности гормонального гомеостаза при невынашивании беременности и преждевременных родах / Хворостухина, Н.Ф., Степанова, Н.Н., Новичков, Д.А. [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. — 2015. — № 123. — С. 445–446.
Khorostukhina, N.F., Stepanova, N.N., Novichkov, D.A., et al.

"Features of hormonal homeostasis in miscarriage and premature birth." International journal of experimental education 12.3 (2015): 445–46.

22. Alghamdi, S., Fleckenstein, J.

"Liver Disease in Pregnancy and Transplant." Curr Gastroenterol Rep. 21.9 (2019): P. 43. DOI: 10.1007/s11894-019-0711-8

23. Alijotas-Reig, J., Llurba, E., Gris, J.M.

"Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells." Placenta 35.4 (2014): 241–48.
DOI: 10.1016/j.placenta.2014.02.004

24. Geenes, V., Williamson, C.

"Liver disease in pregnancy." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 29.5 (2015): 612–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.003

25. Kieffer, T.E.C., Laskewitz, A., Scherjon, S.A., et al.

"Memory T Cells in Pregnancy." Front Immunol. 10 (2019): 625. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00625

26. Lee, S.K., Na, B.J., Kim, J.Y., et al.

"Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss." Am J Reprod Immunol. 70.5 (2013): 398–411. DOI: 10.1111/aji.12137

27. Ma, K., Berger, D., Reau, N.

"Liver Diseases During Pregnancy." Clin Liver Dis. 23.2 (2019): 345–61. DOI: 10.1016/j.cld.2018.12.013

28. Matin, A., Sass, D.A.

"Liver disease in pregnancy." Gastroenterol Clin North Am. 40.2 (2011): 335–53, VIII. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.010

29. Mei-Dan, E., Wiznitzer, A., Sergienko, R., et al.

"Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks." J Matern Fetal Neonatal Med. 26.3 (2013): 250–53. DOI: 10.3109/14767058.2012.733771

30. Sarkar, M., Grab, J., Dodge, J.L., et al.

"Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes." J Hepatol. 73.3 (2020): 516–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.049

31. Shekhar, S., Diddi, G.

"Liver disease in pregnancy." Taiwan J Obstet Gynecol. 54.5 (2015): 475–82. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.01.004

32. Tran, T.T., Ahn, J., Reau, N.S.

"ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy." Am J Gastroenterol. 111.2 (2016): 176–96. DOI: 10.1038/ajg.2015.430

33. Westbrook, R.H., Dusheiko, G., Williamson, C.

"Pregnancy and liver disease." J Hepatol. 64.4 (2016): 933–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.030

ЗМІНИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСУ В ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ ПРИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТАХ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ

I.V. Loskutova, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

R.G. Bichevska, к. мед. н., лікар — акушер-гінеколог відділення патології вагітних КУ «Пологовий будинок №7», м. Одеса, Україна

N.V. Matsiukh, асистент кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Мета дослідження: визначити рівень сироваткових цитокінів у прегравідарному періоді в жінок із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи з репродуктивними втратами у I триместрі в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнток репродуктивного віку з хронічною патологією гепатобіліарної системи (стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом). У всіх обстежених в анамнезі відмічалися мимовільні викидні на ранньому терміні гестації. Дослідження проводили в період прегравідарної підготовки. Лабораторне дослідження включало додаткове вивчення вмісту інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) та фактора некрозу пухлин (ФНП) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Для визначення референтної норми цитокінів у сироватці крові було обстежено 8 жінок з-поміж донорів.

Результати. Цитокіновий статус крові пацієнток із хронічною патологією гепатобіліарної системи на тлі невиношування вагітності на ранньому терміні характеризувався збільшенням прозапальних (ФНП-α — у 2,29 раза, ІЛ-2 — в 1,46 раза, ІЛ-6 — в 1,84 раза та ІЛ-8 — в 1,50 раза) та протизапального (ІЛ-10 — в 1,31 раза) цитокінів. Значення інтегральних індексів, які характеризують співвідношення опозиційних цитокінів (ФНП-α/ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10) в обстежених жінок зростало, що відображало наявність запального процесу в організмі. Мінімальні зміни було встановлено у хворих із ознаками стеатозу: помірне збільшення прозапальних цитокінів (ФНП-α — в 1,34 раза, ІЛ-2 — в 1,18 раза, ІЛ-6 — в 1,33 раза та ІЛ-8 — в 1,13 раза) та збереження в межах референтної норми ІЛ-10. Максимальний дисбаланс сироваткових цитокінів відмічався при загостренні неалкогольного стеатогепатиту: суттєве збільшення прозапальних цитокінів (ФНП-α — у 3,66 раза, ІЛ-2 — в 1,95 раза, ІЛ-6 — у 2,57 раза та ІЛ-8 — у 2,18 раза) на тлі помірного збільшення ІЛ-10 (в 1,30 раза). У хворих із клініко-лабораторними ознаками ремісії неалкогольного стеатогепатиту діагностовано помірне збільшення прозапальних (ФНП-α — в 1,87 раза, ІЛ-2 — в 1,20 раза, ІЛ-6 — в 1,61 раза та ІЛ-8 — в 1,20 раза) та протизапального (ІЛ-10 — в 1,51 раза) цитокінів. Аналіз інтегральних індексів опозиційних цитокінів продемонстрував тенденцію до зростання їх значення у пацієнток зі стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом у фазі клініко-лабораторної ремісії. У період загострення неалкогольного стеатогепатиту виявлено суттєве збільшення цих коефіцієнтів.

Висновки. У пацієнток із ранніми мимовільними викиднями в анамнезі та хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи наявні зміни в цитокіновому статусі, які характеризуються вираженістю запальних реакцій та прогресуванням патологічного процесу в печінці. Отримані результати можна використовувати з метою прогнозування невиношування вагітності та враховувати в програмі медикаментозної підготовки в прегравідарному періоді.

Ключові слова: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, невиношування вагітності, прегравідарний період, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, цитокіновий статус крові, інтегральні індекси опозиційних цитокінів.

CHANGES IN THE CYTOKINE STATUS IN WOMEN WITH CHRONIC LIVER PATHOLOGY DURING REPRODUCTIVE LOSSES IN THE FIRST TRIMESTER

I.V. Loskutova, MD, professor, head of the Department of Intensive Care, Emergency and Anesthesiology, Lugansk State Medical University, Rubizhne

R.G. Bichevska, PhD, obstetrician gynecologist, Department of Pathology of Pregnant Women, Maternity Hospital No. 7, Odesa

N.V. Matsiukh, assistant, Department of Intensive Care, Emergencies and Anesthesiology, Luhansk State Medical University, Rubizhne

Research objective: to determine the level of serum cytokines in the pregravidar period in women with chronic diseases of the hepatobiliary system and reproductive losses in the first trimester in the anamnesis.

Materials and methods. 90 patients of reproductive age with chronic pathology of the hepatobiliary system (liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis) were examined. All patients had spontaneous miscarriages in the early stages of gestation in anamnesis. The research was conducted during the pregravidar preparation period. The laboratory research included an additional study of the interleukins (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) and tumor necrosis factor (TNFα) in the blood serum using enzyme immunofluorescence assay. 8 female donors were examined to determine the reference norm of cytokines in the blood serum.

Results. The cytokine status in patients with chronic pathology of the hepatobiliary system against the background of early miscarriage was characterized by an increase in proinflammatory cytokines (TNFα in 2.29 times more, IL-2 in 1.46 times, IL-6 in 1.84 times and IL-8 in 1.50 times) and anti-inflammatory cytokines (IL-10 in 1.31 times). The integral indices that are characterizing the oppositional cytokines ratio increased (TNFα/IL-10, IL-2/IL-10 and IL-6/IL-10) which indicates an inflammatory process in the body. Minimal changes were registered in patients with signs of steatosis — a moderate increase in proinflammatory cytokines (TNFα is 1.34 times more, IL-2 in 1.18 times, IL-6 in 1.33 times and IL-8 in 1.13 times) and preservation within the reference norm of IL-10. The maximum imbalance of serum cytokines was observed in the exacerbation of non-alcoholic steatohepatitis — a significant increase in proinflammatory cytokines (TNFα is 3.66 times more, IL-2 in 1.95 times, IL-6 in 2.57 times and IL-8 in 2.18 times) against the background of a moderate increase in IL-10 (1.30 times). In patients with clinical and laboratory signs of remission of non-alcoholic steatohepatitis a moderate increase in proinflammatory (TNFα is 1.87 times more, IL-2 in 1.20 times, IL-6 in 1.61 times and IL-8 in 1.20 times) and anti-inflammatory (IL-10 in 1.51 times) cytokines was diagnosed. The analysis of the integral indices of oppositional cytokines showed a tendency to increase their values in patients with liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in the phase of clinical and laboratory remission. During the period of the non-alcoholic steatohepatitis exacerbation a considerable increase in the studied coefficients was revealed.

Conclusions. Changes in the cytokine status are noted in patients with early spontaneous miscarriages in anamnesis and chronic diseases of the hepatobiliary system, which are characterized by the severity of inflammatory reactions and progression of the pathological process in liver. Obtained results can be used to predict miscarriage and be taken into account in the program of drug preparation in the pregravidar period.

Keywords: liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, miscarriage, pregravidar period, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, blood cytokine status, integral indices of oppositional cytokines.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЯХ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

I.V. Loskutova, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой интенсивной терапии, неотложных состояний и анестезиологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное

R.G. Bichevska, к. мед. н., врач — акушер-гинеколог отделения патологии беременных КУ «Родильный дом № 7», г. Одесса

N.V. Matsiukh, ассистент кафедры интенсивной терапии, неотложных состояний и анестезиологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное

Цель исследования: определить уровень сывороточных цитокінів в прегравідарному періоді у жінок з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи і репродуктивними втратами в I триместрі в анамнезі.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнток репродуктивного віку з хронічною патологією гепатобіліарної системи (стеатозом печінки і неалкогольним стеатогепатитом). У всіх обстежених в анамнезі відмічалися самопрозвольні викидні на ранніх сроках гестації. Дослідження проводили в період прегравідарної підготовки. Лабораторне дослідження включало додаткове вивчення вмісту інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) та фактора некрозу пухлики (ФНП-α) в сироватці крові при допомозі імуноферментного аналізу. Для визначення референтної норми цитокінів в сироватці крові було обстежено 8 жінок із числа донорів.

Результати. Цитокіновий статус крові пацієнток з хронічною патологією гепатобіліарної системи на тлі невынашивания беременности в анамнезі характеризувався збільшенням прозапальних цитокінів (ФНП-α — у 2,29 раза, ІЛ-2 — в 1,46 раза, ІЛ-6 — в 1,84 раза та ІЛ-8 — в 1,50 раза) та протизапального (ІЛ-10 — в 1,31 раза) цитокінів. Значення інтегральних індексів, що характеризують співвідношення опозиційних цитокінів (ФНП-α/ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10), у обстежених жінок зростало, що відображало наявність запального процесу в організмі. Мінімальні зміни були зареєстровані у жінок з ознаками стеатозу: помірне збільшення прозапальних цитокінів (ФНП-α — в 1,34 раза, ІЛ-2 — в 1,18 раза, ІЛ-6 — в 1,33 раза та ІЛ-8 — в 1,13 раза) та збереження в межах референтної норми ІЛ-10. Максимальний дисбаланс сироваточних цитокінів відмічався при загостренні неалкогольного стеатогепатиту: суттєве збільшення прозапальних цитокінів (ФНП-α — в 3,66 раза, ІЛ-2 — в 1,95 раза, ІЛ-6 — в 2,57 раза та ІЛ-8 — в 2,18 раза) на фоні помірного зростання ІЛ-10 (в 1,30 раза). У жінок з клініко-лабораторними ознаками ремісії неалкогольного стеатогепатиту діагностовано помірне збільшення прозапальних цитокінів (ФНП-α — в 1,87 раза, ІЛ-2 — в 1,20 раза, ІЛ-6 — в 1,61 раза та ІЛ-8 — в 1,20 раза) та протизапального (ІЛ-10 — в 1,51 раза) цитокінів. Аналіз інтегральних індексів опозиційних цитокінів продемонстрував тенденцію до збільшення їх значень у пацієнток зі стеатозом печінки і неалкогольним стеатогепатитом в фазі клініко-лабораторної ремісії. В період загострення неалкогольного стеатогепатиту виявлено суттєве збільшення цих коефіцієнтів.

Висновки. У пацієнток з ранніми самопрозвольними викиднями в анамнезі і хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи відмічаються зміни в цитокіновому статусі, які характеризуються вираженістю запальних реакцій і прогресуванням патологічного процесу в печінці. Отримані результати можна використовувати з метою прогнозування невынашивания беременности і враховувати в програмі медикаментозної підготовки в прегравідарному періоді.

Ключевые слова: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, невынашивание беременности, прегравідарний період, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, цитокіновий статус крові, інтегральні індекси опозиційних цитокінів.