

УДК: 616.12-008.46-06:616.61-008-12-33

ИММУННЫЕ ИНДИКАТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У МОЛОДЫХ

Раджабова Гулчехра Баходировна ¹, Наврузова Шакар Истамовна ²

Бухарский государственный медицинский институт^{1,2}

Республика Узбекистан, г.Бухара

Аннотация

В научной статье авторами изучены иммунологические ампекты и диагностические методы токсических гепатитов различного происхождения. Одним из основных факторов риска возникновения ряда патологических состояний печени и социальных проблем, что оказывает существенное влияние на общественное здоровье является употребления алкоголя. Лекарственное поражение печени, также как и алкогольное, в последнее время стало основной причиной острой печеночной недостаточности. Установлено, что при алкогольной интоксикации характерно умеренное повышение уровней IL-2, FGF-23 и CXCL10 (IP-10), с тенденцией к снижению к 30-му дню наблюдения. Это свидетельствует о вовлечении системного воспаления средней выраженности и постепенном восстановлении функции печени.

Ключевые слова: токсический гепатит, алкогольное отравление, лекарственное поражение печени, иммунитет, цитокины, диагностика

Аннотация

Илмий мақолада муаллифлар турли келиб чиқишли токсик гепатитларнинг иммунологик жихатлари ва диагностика усуллари ўрганганлар. Жигарнинг бир қатор патологик ҳолатлари ва ижтимоий муаммоларининг асосий хавф омилларидан бири — бу спиртли ичимликларни истеъмол қилиш бўлиб, у жамоат саломатлигига жиддий таъсир кўрсатади. Алкоголли интоксикация билан бир қаторда, дору воситалари билан боғлиқ жигар зарарланиши ҳам кейинги йилларда ўткир жигар етишмовчилигининг асосий сабабларидан бирига айланган. Тадқиқот натижаларига кўра, алкоголь интоксикацияси вақтида IL-2, FGF-23 ва CXCL10 (IP-10) даражаларида ўртача кўтарилиш кузатилади, уларнинг миқдори кузатувнинг 30-кунига келиб пасайиш тенденциясига эга. Бу ҳолат ўртача ифодаланган системали яллиғланиш реакциясининг иштирокини ва жигар функциясининг аста-секин тикланишини кўрсатади.

Калит сўзлар: токсик гепатит, алкоголь интоксикацияси, дору-индуцирланган жигар зарарланиши, иммунитет, цитокинлар, диагностика

Resume

In the scientific article, the authors studied the immunological aspects and diagnostic methods of toxic hepatitis of various origins. One of the main risk factors contributing to numerous pathological conditions of the liver and related social problems, which significantly affects public health, is alcohol consumption. Similar to alcoholic liver injury, drug-induced liver damage has recently become one of the leading causes of acute liver failure. It was found that during alcohol intoxication, there is a moderate increase in IL-2, FGF-23, and CXCL10 (IP-10) levels, with a tendency to decrease by the 30th day of observation. This indicates the involvement of systemic inflammation of moderate intensity and the gradual restoration of liver function.

Keywords: toxic hepatitis, alcohol intoxication, drug-induced liver injury, immunity, cytokines, diagnostics

Введение.

Токсический гепатит лекарственного происхождения (ТГЛП) представляет собой повреждение печени, приписываемое воздействию лекарственных препаратов. ТГЛП можно классифицировать как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное, а также оно может включать иммунные реакции. Когда ТГЛП возникает дозозависимым образом, оно называется внутренним, в то время как если повреждение происходит спонтанно, оно называется идиосинкразическим. Установленные молекулярные механизмы ТГЛП включают дисфункцию митохондрий, повышенные уровни активных форм кислорода, наличие повышенного апоптоза и некроза, и повреждения желчных протоков, связанные с иммуноопосредованными путями. Однако следует подчеркнуть, что основные механизмы, ответственные за ТГЛП, до сих пор неизвестны [1,4,5].

Алкогольная болезнь печени охватывает спектр расстройств, начинающихся с жировой дистрофии печени, прогрессирующих иногда до алкогольного гепатита и достигающих высшей точки в алкогольном циррозе, который является наиболее тяжелой и

необратимой формой поражения печени, связанного с употреблением алкоголя [2,6].

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является важной неблагоприятной лекарственной реакцией, которая может привести к острой печеночной недостаточности или даже смерти в тяжелых случаях. В настоящее время диагностика ЛПП по-прежнему следует стратегии исключения. Поэтому подробный сбор анамнеза и тщательное и тщательное исключение других потенциальных причин поражения печени являются ключом к правильному диагнозу [3].

Цель исследования:

Материалы и методы: В исследование были включены 182 пациента молодого возраста. Критериями включения являлись больные в возрасте от 19 до 44 лет с диагнозом токсическое поражение печени, подтвержденным клиническими и лабораторно-инструментальными методами, госпитализированные в отделение неотложной токсикологии Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Первую основную группу исследования составили 70 пациентов с токсическим поражением печени алкогольного генеза, т.е. с алкогольным поражением пе-

чени (АПП), вторую основную группу составили 72 пациента с токсическим поражением печени медикаментозного генеза, т.е. с лекарственным поражением печени (ЛПП), контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц молодого возраста. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Всем больным наряду с необходимыми клиническими исследованиями (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости) было проведено исследование по изучению ГГТП, цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, IP-10, FGF-23) в сыворотке крови.

Иммунологические исследования цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-2 были проведены в лаборатории Иммунологии репродукции института Иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение: При исследовании содержания цитокинов в сыво-

ротке крови у пациентов с различными типами поражения печени и у здоровых лиц были получены следующие данные:

Уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) в первой группе (пациенты с алкогольным поражением печени, АПП) составил $54,1 \pm 1,12$ пг/мл, что было достоверно выше как по сравнению с контрольной группой ($6,5 \pm 0,09$ пг/мл, $p < 0,001$), так и по сравнению со второй группой (пациенты с лекарственным поражением печени, ЛПП — $18,2 \pm 0,77$ пг/мл, $p < 0,001$). У пациентов второй группы (ЛПП) уровень ИЛ-2 также превышал значения контрольной группы ($p < 0,001$), однако был значительно ниже, чем у больных с алкогольным поражением печени (табл.1).

Уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8), напротив, был значительно выше у пациентов второй группы (ЛПП) — $135,8 \pm 1,84$ пг/мл, по сравнению как с первой группой (АПП — $38,3 \pm 1,08$ пг/мл, $p < 0,001$), так и с контрольной группой ($15,2 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,001$). В первой группе наблюдалось умеренное повышение уровня ИЛ-8 по сравнению с контролем ($p < 0,05$), однако оно было значительно ниже, чем при лекарственном поражении печени (табл.1).

Таблица 1.

Цитокины при токсических поражениях печени

Показатели крови	1-группа n=70 АПП	2-группа n=72 ЛПП	Контрольная группа n=40
ИЛ-2, пг/мл	$54,1 \pm 1,12^{***}$	$18,2 \pm 0,77^{***}$	$6,5 \pm 0,09$
ИЛ-8, пг/мл	$38,3 \pm 1,08^*$	$135,8 \pm 1,84^{***}$	$15,2 \pm 0,16$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (* $P < 0,05$; ** $0,01$; *** - $0,001$)

Таким образом, для пациентов с алкогольным поражением печени характерно выраженное повышение уровня ИЛ-2, отражающее активацию клеточного иммунного ответа. В то время как для больных с лекарственным поражением печени наблюдается преимущественное повышение уровня ИЛ-8, что может свидетельствовать о ведущей роли нейтрофильного воспаления и выраженной хемотаксической активности.

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) регулирует фосфорный обмен и активно участвует в воспалительных процессах. При алкогольных поражениях печени его уровень значительно повышается, особенно при наличии фиброза. При лекарственных отравлениях наблюдается резкое повышение в острой фазе и снижение по мере восстановления функции печени. FGF-23 можно использовать как дополнительный биомаркер тяжести поражения.

Измерение FGF-23 с помощью иммуноферментного анализа на 3-й и 30-й дни позволяет оценить воспалительный ответ и динамику восстановления печени. В нашем исследовании уровни FGF-23 были определены в сыворотке крови больных на 3 и 30 день после острого отравления и получены следующие результаты: На 3-й день уровень FGF-23 повышен до $110,7 \pm 5,6$ пг/мл, что свидетельствует о системной воспалительной реакции. К 30-му дню наблюдается снижение до $85,1 \pm 2,3$ пг/мл, что может отражать постепенное восстановление функции печени.

Уровень FGF-23 резко повышен на 3-й день ($150,3 \pm 5,7$ пг/мл), что соответствует выраженному острому воспалению. На 30-й день уровень снижается до $95,2 \pm 2,5$ пг/мл, однако остаётся выше нормы, что может свидетельствовать о сохраняющемся повреждении гепатоцитов.

Уровни FGF-23 значительно выше при лекарственных поражениях печени по сравнению с алкогольными на обоих этапах наблюдения. Это может быть связано с более выраженной острой фазой воспаления при медикаментозной интоксикации. Снижение показателя к 30 дню в обеих группах свидетельствует об уменьшении воспаления, однако более высокий остаточный уровень при лекарственном поражении указывает на возможную задержку регенерации. Таким образом, FGF-23 является чувствительным динамическим маркером тяжести токсического поражения печени.

Также в качестве иммунологического маркера с целью прогнозирования тяжести повреждения печени нами была определена концентрация цитокина CXCL10 / IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) в сыворотке крови.

CXCL10 / IP-10 это хемокин, индуцируемый интерфероном-гамма (IFN- γ), который вырабатывается гепатоцитами, макрофагами Купфера и эндотелиальными клетками печени. При лекарственных поражениях (особенно с иммуноопосредованной реакцией) — резкое повышение IP-10 наблюдается уже в первые 24–48 часов. IP-10 участвует в привлечении Т-лимфоцитов и активации макрофагов, играя важную роль в формировании иммунного ответа при токсическом гепатите. Его уровень в сыворотке крови может отражать степень воспалительного повреждения печени, особенно при острых отравлениях лекарственного или алкогольного генеза.

На 3-й день наблюдается повышение IP-10 до $180,4 \pm 4,8$ пг/мл, что свидетельствует об активации иммунного ответа. На 30-й день уровень снижается до $110,5 \pm 6,7$ пг/мл, указывая на частичное восстановление.

Уровень IP-10 достигает $280,3 \pm 7,6$ пг/мл на 3-й день, отражая мощный воспалительный всплеск. К 30-му дню концентрация снижается до $140,2 \pm 5,1$ пг/мл, но остаётся выше, чем при алкогольной интоксикации.

Уровни CXCL10 / IP-10 значительно выше при лекарственных поражениях печени по сравнению с алкогольными, особенно в первые трое суток. Это отражает более выраженную системную воспалитель-

ную реакцию, характерную для медикаментозной токсичности. Снижение концентрации IP-10 к 30 дню в обеих группах свидетельствует об уменьшении воспаления, однако сохраняющееся превышение нормы при лекарственном поражении указывает на длительный восстановительный период. Таким образом, IP-10 может служить информативным маркером тяжести и прогноза токсических гепатитов.

Заключение.

1. Установлено, что при алкогольной интоксикации характерно умеренное повышение уровней IL-2, FGF-23 и CXCL10 (IP-10), с тенденцией к снижению к 30-му дню наблюдения. Это свидетельствует о вовлечении системного воспаления средней выраженности и постепенном восстановлении функции печени.

2. При лекарственных (медикаментозных) отравлениях выявлено значительное повышение IL-8, FGF-23, CXCL10 (IP-10) уже на 3-й день, с частичным снижением к 30-му дню, что указывает на более агрессивный воспалительный ответ и замедленную регенерацию.

Список использованной литературы

- Shen L, Ma M, Zhou K, Jin M, Wang S, Liu H, Yang Y. Cysteine triggered cascade reaction forming coumarin: Visualization of cysteine fluctuation in alcoholic liver disease by a NIR fluorescent probe. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2025 Jan 5;324:124974. doi: 10.1016/j.saa.2024.124974. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39151399.
- Shi Y. и др. Ингибирование CYP2E1, направленное на эндоплазматический ретикулум, с помощью наноэмульсий витамина Е снимает окислительный стресс гепатоцитов и устраняет алкогольную болезнь печени. *Биоматериалы*. 2022;288 doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121720.
- Takefuji Y. Drug-induced inflammation: A review of literature. *Chem Biol Interact*. 2024 Dec 1;404:111282. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111282. Epub 2024 Oct 18. PMID: 39426657.
- Torgersen J, Mezocho AK, Newcomb CW, Carbonari DM, Hennessy S, Rentsch CT, Park LS, Tate JP, Bräu N, Bhattacharya D, Lim JK, Mezzacappa C, Njei B, Roy JA, Taddei TH, Justice AC, Lo Re V 3rd. Severe Acute Liver Injury After Hepatotoxic Medication Initiation in Real-World Data. *JAMA Intern Med*. 2024 Aug 1;184(8):943-952. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1836. PMID: 38913369; PMCID: PMC11197444.
- Wang H, Zhao J, Ji S, Liu T, Cheng Z, Huang Z, Zang Y, Chen J, Zhang J, Ding Z. Metallofullerenol alleviates alcoholic liver damage via ROS clearance under static magnetic and electric fields. *Free Radic Biol Med*. 2024 Aug 1;220:236-248. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.003. Epub 2024 May 3. PMID: 38704052.
- Ш., Ганиева Ш. и Г.Б. Раджабова. «Клинико-лабораторная оценка состояния здоровья пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких, перенёвших коронавирусную инфекцию». *Cent Asian J Med Nat Sci* (2021): 76-80.