АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО

УСИЧЕНКО КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.36-002.2-08:612.017

СТАН ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2006

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Одеському державному медичному університеті, МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор *Нікітін Євген Васильович,* Одеський державний медичний університет МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор *Вовк Алла Дмитрівна,* Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, завідуюча відділом вірусних гепатитів з блоком СНІДу

доктор медичних наук, професор *Мороз Лариса Василівна,* Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідуюча кафедри інфекційних хвороб

Провідна установа:

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України

Захист відбудеться „____”_____ 2006 року о _____ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України за адресою: 01015, м. Київ, вул. Січневого повстання, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий „____”_____ 2006 року

Вчений секретар
Спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук В.В. Кононенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Проблема хронічного гепатиту С на даний час є однією з найактуальніших для практичної охорони здоров'я. Значність вивчення проблеми ХГС обумовлена неухильним зростанням захворюваності, інфікованості осіб молодого та середнього віку, хронізацією інфекційного процесу, загрозою трансформації в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [Ж.І. Возіанова, 2000; А.Д. Вовк та інш., 2002; Карпов С.Ю и др., 2005; М.А. Андрейчин, 2002]. Результати сероепідеміологічних обстежень, проведених впродовж останніх років, свідчать про широке розповсюдження гепатиту С серед різних груп населення України [А.Л. Гураль, 2005, В.Ф. Мариевский, А.Л. Гураль, 2005].

Причини тривалої персистенції вірусу гепатиту С остаточно не вивчені. Однією з причин феномена персистуючої HCV-інфекції є висока варіабельність вірусу – постійна мінливість його антигенної структури. Формування в одного хворого множини антигенних варіантів (квазівидів), що постійно змінюються, знижують ефективність імунологічного розпізнавання Т-клітинами антигену на антигенпрезентуючих клітинах [В.Т. Ивашкин, 2002, В.Т. Ивашкин и др. 2001] Як один з механізмів персистенції вірусу гепатиту С розглядається його позапечінкова реплікація в системі мононуклеарних фагоцитів [Д.М. Собчак и др., 2004; А.А. Ярилин, 2003].

Одержані дані дозволили багато в чому по-новому оцінити роль імунних механізмів при гепатиті С. Встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як в процесі представлення антигену, так і в реалізації імунної відповіді – ефекторних реакціях [Р.И. Сепиашвили, 2003; А.Е. Nel, 2004; Р.М. Хаитов, 2001;]. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку диференціювання CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів), який регулюється цитокінами. Найважливішою особливістю імунних реакцій, що розвиваються у відповідь на специфічні антигени, є вибіркове залучення в процес тільки тих лімфоцитів, які несуть рецептори, що розпізнають антигени [А. Ройт и др., 2000]. Взаємодія антигену з антигенрозпізнаючим рецептором є сигналом активації Т-лімфоцитів, який виявляється продукцією і секрецією цитокінів, посилюючих процеси проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів, макрофагів. Вивчення механізмів міжклітинної сигналізації на молекулярному рівні показало, що процес передачі сигналу включає 5 етапів: зв’язування з лігандом, активація сигналу, перетворення сигналу, активація ефектору, ослаблення сигналу. При цьому клітина, одержавши специфічний сигнал, запускає каскад ферментативних реакцій. Порушення передачі сигналу на кожному з цих етапів може призвести до патологічних процесів [Д.М. Фаллер и др., 2003]. Дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи у визначенні прогностично значущих показників імунітету та можливостей їх корекції. Важливе значення в патогенезі хронічного гепатиту С відіграють також порушення функціонування системи інтерферону [К.А. Лебедев и др., 2003; В.П. Дєєв та інш., 2005].

Противірусна терапія хворих на ХГС направлена на інактивацію вірусу гепатиту С, порушення синтезу вірусної РНК, деструкцію інфікованих клітин. Цьому в значній мірі відповідає інтерферонотерапія. Використання інтерферону в лікувальній практиці можливе за двома

напрямками: введення готового препарату (людський лейкоцитарний інтерферон і рекомбінантні інтерферони) і стимуляція синтезу в організмі власного інтерферону (індуктори ендогенного інтерферону). Лікування рекомбінантними інтерферонами має ряд недоліків: необхідність введення великих доз препарату для підтримки концентрації інтерферону, побічні реакції, що призводять до неможливості тривалого вживання інтерферону, велика коштовність лікарських засобів. На думку ряду дослідників, як альтернативний метод лікування ХГС може бути ефективним використання препаратів – індукторів ендогенного інтерферону [Спивак Н.Я. и др., 2002; Ершов Ф.И., 1996; Співак М.Я. та ін., 2003]. На відміну від рекомбінантних інтерферонів вони не мають антигенності, не викликають гіперінтерферонемії, не стимулюють неспецифічну цитотоксичність, не посилюють аутоімунну відповідь організму. Однократне введення індукторів інтерферону викликає тривалу циркуляцію інтерферону на терапевтичному рівні.

Вітчизняний препарат аміксин – низькомолекулярний індуктор інтерферону ароматичного ряду, що відноситься до класу флуоренонів, синтезований в Одеському фізико-хімічному інституті АН України ім. А.В. Богатського. Аміксин стимулює утворення в організмі α-, β-, γ-типів інтерферону, має імуномодулюючий ефект. Аміксин дозволений до використання в медичній практиці фармакологічним комітетом України (Реєстраційне посвідчення № 3495 від 23.07.1998 р). Використання аміксину в лікарській практиці може бути доцільним в лікуванні хворих на ХГС. [С.А.Андронати, 1999; Ершов Ф.И. и др., 1998; Ляхов С.В. и др., 2001; Є.В. Нікітін, 2002].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб “Вплив стимуляторів інтерфероногенезу, імуномодуляторів і еубіотиків на перебіг і результати гострих і хронічних вірусних інфекцій і стан біоценозу кишечнику”, № державної реєстрації – 0103U007958, запланованої з 01.01.2004 по 31.12.2008 р. Дисертант є співвиконавцем теми.

Мета роботи. На основі оцінки клініко-імунологічних показників, рецепторної чутливості Т-лімфоцитів і стану інтерфероногенезу удосконалити методи лікування хворих на хронічний гепатит С шляхом включення до комплексної терапії інтерфероногену „Аміксин” з використанням його повторних курсів.

Задачі дослідження:

1. Дослідити вміст основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, цитотоксичну активність NK-клітин і стан інтерферонового статусу у хворих на ХГС в залежності від ступеню активності патологічного процесу;

2. Вивчити динаміку клініко-біохімічних, вірусологічних, імунологічних показників і ІФН статусу у хворих на ХГС в залежності від ступеню активності патологічного процесу та методу лікування;

3. Визначити клінічну ефективність і вплив аміксину на показники імунного статусу та інтерфероногенез в групах хворих на ХГС в залежності від кількості курсів лікування;

4. Вивчити рівень зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та показники цитотоксичної активності NK-клітин у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів лікування;

5. Визначити патогенетичне значення рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів і наявність кореляційних зв'язків з показниками імунного й інтерферонового статусу, та цитотоксичною активністю NK-клітин.

Об'єкт дослідження. Хворі на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу; практично здорові особи.

Предмет дослідження. Клініко-біохімічні показники, серологічні та вірусологічні тести, параметри стану імунної системи та інтерферонового статусу у хворих на ХГС.

Методи дослідження. Клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше у вітчизняній практиці у комплексному лікуванні ХГС використаний препарат з інтерфероногеним та противірусним механізмом дії – „Аміксин". Проведено 2х річне клінічне спостереження з оцінкою ефективності методів патогенетичної та етіотропної терапії.

Вперше у хворих на ХГС з різним ступенем активності вивчений кореляційний взаємозв'язок між показниками імунного та інтерферонового статусу, цитотоксичною активністю NK-клітин та рецепторною чутливістю Т-лімфоцитів. На підставі вивчення субпопуляційного складу Т-лімфоцитів периферичної крові встановлено достовірне зменшення відсотку клітин, що експресують антигени CD3+, CD4+, CD16+ та підвищення кількості клітин, що експресують CD19+, а також зниження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів та цитотоксичної активності NK-клітин, найбільш виразне у хворих на ХГС з помірною активністю процесу.

В процесі лікування аміксином хворих на ХГС спостерігається позитивна клініко-лабораторна динаміка, що проявляється нормалізацією активності трансаміназ та зникненням RNA HCV, яке супроводжується посиленням експресії CD3+, CD4+ та CD16+, що відображає переважання клітинної проліферативної відповіді на антигени HCV. Крім того, відмічалася підвищена цитотоксична активність NK-клітин та рецепторна чутливість Т-клітин до аміксину.

На підставі вивчення інтерферонового та імунного статусу та їх корекції з урахуванням зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів запропонована схема тривалого курсу лікування хворих на ХГС з використанням 6-9 курсів лікування препаратом. Інтерфероніндукуючий, імуномодулюючий та противірусний ефекти аміксину, що посилюються при тривалому лікуванні, дозволяють підвищити ефективність терапії хворих на ХГС.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведені дослідження дозволяють розширити уявлення про значення процесів міжклітинної взаємодії в патогенезі ХГС та можливих методах їх корекції при використанні інтерфероногену „Аміксин" в комплексній терапії хворих на ХГС. Розроблена та апробована схема тривалого курсового лікування аміксином (6-9 курсів). Лікування можливо здійснювати в умовах гепатоцентру без відриву хворих від виробництва, що значно зменшує трудові та матеріальні витрати. Клінічна ефективність препарату в динаміці хвороби, доступність та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати використання інтерфероногену „Аміксин" у комплексній терапії хворих на ХГС.

Розроблені схеми терапії впроваджені в практичну діяльність Одеської міської інфекційної лікарні та інфекційних відділень області.

Теоретичні положення дисертації включені в лекційний курс і практичні заняття для студентів на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету. В процесі роботи автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Обґрунтована постановка мети та задач дослідження, вибрані адекватні методи дослідження. Виконане комплексне клінічне обстеження та лікування хворих на ХГС. Дисертант оволодів методиками і провів дослідження імунного та інтерферонового статусу, визначення рецепторної чутливості Т-лімфоцитів. Самостійно виконаний комплексний аналіз, систематизація, інтерпретація отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка, сформульовані основні положення, висновки дисертації та практичні рекомендації. На основі цього автором самостійно написані та підготовлені до друку наукові публікації та дисертація.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на наукових конференціях молодих вчених (Одеса 2003-2005), обласного товариства інфекціоністів (Одеса 2003-2005), на VI з'їзді інфекціоністів (Одеса, 2002), на V з'їзді імунологів і алергологів СНД (Санкт-Петербург, Росія, 2003), на VI російському з'їзді лікарів-інфекціоністів (Санкт-Петербург, Росія, 2003), на II Всесвітньому конгресі з імунопатології та алергії (Москва, Росія, 2004), на науково-практичній конференції «Вірусні інфекції. Токсоплазмоз. Хламідіоз» (Тернопіль, 2004), на науково-практичній конференції „Проблеми клініки, діагностики і терапії гепатитів" (Харків, 2005), на науково-практичній конференції „Хіміотерапія і імунокорекція інфекційних хвороб" (Тернопіль, 2005), на науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби, туберкульоз і сучасний стан навколишнього середовища, епідеміологія, мікробіологія, діагностика» (Львів, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з них 11 – в збірниках науково-практичних конференцій, 1 інформаційний лист та 7 статей в фахових журналах, затверджених ВАК України.

Об'єм і структура дисертації.

Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 117 сторінках машинописного тексту; вона складається зі вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих та методів дослідження, розділу власних досліджень із 3 глав, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 73 джерела вітчизняних і 152 зарубіжних авторів. Дисертація проілюстрована 24 таблицями і 12 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Під нашим спостереженням знаходилося 160 хворих на хронічний гепатит С (із слабким та помірним ступенем активності патологічного процесу). Обстежили 84 чоловіка та 76 жінок віком від 18 до 65 років, що знаходилися на диспансерному нагляді в гепатологічному центрі Одеської

міської клінічної інфекційної лікарні. Хворі, що використовували наркотики, були виключені з дослідження. Для порівняння клінічних проявів, біохімічних показників і серологічних маркерів контрольну групу склали 60 хворих на хронічний гепатит С, що одержували тільки базисну терапію. Показники імунограми, рівень інтерферону та його фракцій порівнювали з відповідними показниками 30 практично здорових осіб.

Діагноз хронічного гепатиту і ступінь його активності встановлювали згідно сучасної міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994). Враховували дані анамнезу та клінічні показники (слабкість, підвищена стомлюваність, зниження працездатності, нездужання, пітливість, шкірне свербіння, зниження або відсутність апетиту, нудота, відчуття тяжкості в правому підребер'ї, нестійкі випорожнення, жовтяниця, прояви геморагічного синдрому, гепатомегалія, спленомегалія). У всіх хворих досліджували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, концентрацію загального білірубіну в сироватці крові й його фракцій, активність АлАТ, концентрацію загального білку та його фракцій, протромбіновий індекс, лужну фосфатазу.

Ступінь активності патологічного процесу встановлювали по наявності астеновегетативних та диспепсичних проявів, рівню підвищення активності АлАТ, значень тимолової проби, даних ультразвукового дослідження. Слабо виражена активність процесу встановлена у 66 хворих (41,25%), у яких активність АлАТ підвищувалася не більш, ніж в 2 рази. У 94 хворих (58,75%) активність АлАТ підвищувалася в 2-5 разів, вони віднесені до групи з помірно вираженою активністю процесу.

Підтвердження етіології та встановлення фази захворювання здійснювали визначенням специфічних серологічних маркерів HCV (aHCV загальні, aHCV-IgM, aHCV IgG, aNS3, aNS4, aNS5) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ДіаПрофМед». Виявлення разом з маркерами гепатиту С маркерів гепатиту В, D, А було критерієм виключення хворого з дослідження. Молекулярно-біологічні дослідження включали визначення HCV RNA якісним методом з використанням полімеразної ланцюгової реакції (тест «Літех», Росія) У 111 хворих (69,38%) проводилося визначення генотипу HCV напівкількісним методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням тест-систем виробництва центрального науково-дослідного інституту епідеміології Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації.

Всім хворим проводилося ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат Proxima LCM 2100, датчик 3,5 МГц). При оцінці ультразвукової картини хронічного гепатиту використовувалися діагностичні критерії (Sanders, 1991), що включали: розміри печінки, однорідність структури, розміри портальної вени, стан жовчовивідних шляхів, розміри селезінки.

Обстеження проводили при звертанні хворих до гепатоцентру, через 3 місяці від початку лікування, через 6 місяців лікування, після закінчення курсу лікування.

Всі обстежені хворі були розділені на 2 групи:

– основна група – 100 хворих, серед яких 36 хворих зі слабкою активністю процесу, що одержали 3 курси аміксину на фоні базисної терапії; 34 хворих з помірною активністю процесу, що одержали 6 курсів аміксину на фоні базисної терапії; 30 хворих з помірною активністю процесу, що одержали 9 курсів аміксину на фоні базисної терапії;
– контрольна група – 60 хворих, що одержували тільки базисну терапію (30 хворих із слабкою

активністю процесу та 30 з помірною активністю процесу).

Як етіотропна терапія був використаний індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин» («Інтерхім», Україна / Росія). Аміксин – 2,7-Біс[2-(діетіламіно)етокси]-флуоренона-9дигідрохлорид, дозволений фармакологічним комітетом України до використання в медичній практиці (Реєстраційне посвідчення № 3495 від 23 липня 1998). На курс лікування, що триває 5 тижнів, призначали аміксин по 0,125 на добу два дні підряд на тиждень. Перерва між курсами 1 місяць.

Базисна терапія включала лікувально-охоронний режим, дієтичне харчування (стіл №5 за Певзнером), полівітамінні комплекси, антиоксиданти, гепатопротектори. За показанням застосовувалися спазмолітики, жовчогінні та ферментні препарати.

Ефективність проведеної терапії у хворих на HCV-інфекцію оцінювали на підставі досягнення біохімічної (нормалізація активності АлАТ) та вірусологічної (зникнення з сироватки пацієнта HCV RNA) ремісії відповідно до рекомендації Європейської групи по вивченню печінки (Eurohep, 1996)

Спеціальні методи дослідження включали: визначення показників імунного статусу за допомогою моноклональних антитіл з використанням імунного комплексу пероксидаза – антипероксидаза [Дж. Полак, 1987; А.А. Ваничкин и др., 1990]; вмісту імуноглобулінів класів А, М, G (модифікація методу Манчині) [А.А. Ваничкин и др., 1990]; фагоцитарної активності нейтрофілів [Е.Ф. Чернушенко, 1978]; тест навантаження для оцінки рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину [Т.В. Дегтяренко и др., 1997]; визначення цитотоксичної активності натуральних кілерів мікроскопічним методом [И. Левковитс и др., 1987]; показників інтерферонового статусу [О.В. Стефанов, 2001].

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel. Результати приведені у вигляді середньої арифметичної (М) і помилки середньою арифметичної (±m). Достовірність результатів оцінювалася за t-критерієм Ст'юденту. З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками були виведені коефіцієнт кореляції (r) і вірогідність кореляції.

Результати досліджень та їх обговорення.

Клінічний перебіг ХГС характеризувався відсутністю циклічності захворювання. Астеновегетативний синдром спостерігався у всіх хворих (100%), диспепсичний – у 138 пацієнтів (86,25%), артралгічний – у 66 (41,25%). Жовтяниця спостерігалася рідко (11,25%), була слабко вираженою та нетривалою. У більшості хворих була виявлена гепатомегалія (92,5%), рідше – спленомегалія (45%).

Аналіз біохімічних показників у хворих на ХГС з різним ступенем активності процесу свідчить про те, що у більшості обстежених осіб (92%) рівень загального білірубіну залишався в межах норми. У хворих з помірною активністю середній рівень загального білірубіну склав 21,2±1,4 мкмоль/л. У всіх хворих відмічалося підвищення активності трансаміназ: у хворих із слабкою активністю процесу АлАТ збільшувалася в 2-2,5 рази, з помірною активністю – в 4-5 разів. Тимолова проба підвищувалася в середньому до 5,8±0,9 одиниць. Вміст загального білку у хворих зі слабкою активністю процесу склав 74,12±0,72 г/л, у хворих з помірною активністю

процесу – 72,48±0,37 г/л. Вміст альбумінів у хворих зі слабкою активністю процесу склав в середньому 43,74±0,66 г/л, у хворих з помірною активністю - 42,51±0,35 г/л, а глобулінів – 30,38±0,18 г/л і 29,97±0,13 г/л відповідно. Таким чином альбуміно-глобуліновий індекс у хворих зі слабкою активністю процесу – 1,44±0,02, у хворих з помірною активністю – 1,41±0,01. Вміст лужної фосфатази залишався в межах норми, відповідно 91,20±6,72 од/л та 85,53±4,33 од/л у хворих зі слабкою та помірною активністю процесу. Протромбіновий індекс у хворих зі слабкою активністю процесу склав 97,05±0,48%, у хворих з помірною активністю – 97,29±0,37%.

При аналізі динаміки основних клінічних синдромів у хворих на ХГС встановлено, що у хворих із слабкою активністю процесу після закінчення 3 курсів терапії аміксином спостерігалося значне поліпшення загального стану, що виявлялося зникненням астеновегетативного синдрому у 91,7% хворих, диспепсичного – у 88,9%, у 91,7% зникла жовтяниця, відмічалася відсутність гепатомегалії та спленомегалії. Різниця показників достовірно вища, ніж у хворих на ХГС, що одержували тільки базисну терапію (P<0,05).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу також відмічався позитивний вплив аміксину на динаміку основних клінічних ознак хвороби. Так, в групі хворих, що отримали 3 курси аміксину, зникнення астеновегетативного синдрому відмічалося у 90,6% пацієнтів, тоді як у хворих, що одержували базисну терапію, тільки у 56,7%. Зникнення диспепсичного синдрому спостерігалося відповідно у 87,5% і у 73,3%. Різниця показників основної та контрольної груп статистично достовірна (P<0,05). Після закінчення 3х курсів лікування аміксином у хворих на ХГС з помірною активністю процесу зменшення розмірів печінки відмічалося у 83,5%, при базисній терапії у 53,3% хворих (P<0,05).

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини під впливом лікування стан структури печінки залишався стабільним у більшості хворих. У хворих зі слабкою активністю процесу збільшення розмірів печінки спостерігалося у 64 пацієнтів (96,97%), зміна ехоструктури (дрібно-, середньо- та крупнозерниста) – у 55 пацієнтів (85,94%), збільшення розмірів селезінки – у 32 хворих (48,48%), розширення діаметру портальної вени спостерігалося у 6 (9,09%).

Вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС до початку лікування встановило достовірно низьку експресію CD3+, CD4+, CD16+ та підвищення кількості клітин, що експресують антигени CD8+ та CD19+, зниження імунорегуляторного індексу в порівнянні з показниками здорових осіб (P<0,05). При цьому значне зниження кількості CD4+ спостерігалось у 65,15% хворих зі слабкою активністю процесу та у 81,9% хворих з помірною активністю процесу; зниження CD16+ спостерігалось відповідно у 46,97% та 59,5% обстежених хворих на ХГС. У хворих на ХГС до початку лікування виявлено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та цитотоксичної активності NK – клітин (табл. 1).

Встановлені зміни імунного статусу були більш виразними у хворих на ХГС з помірною активністю патологічного процесу. Проведені нами дослідження підтверджують дані інших авторів про наявність суттєвих порушень показників, що характеризують клітинну ланку імунітету у хворих на ХГС. Недостатність клітинної проліферативної відповіді супроводжується активацією

Таблиця 1.

Імунологічні показники у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів аміксину (M±m).

Показники	Терміни спостереження				
	до початку лікування n=94	3 курси аміксину n = 64	6 курсів аміксину n = 34	9 курсів аміксину n = 30	здорові особи n = 30
Лейкоцити, 10^9/л	5,8±0,50	6,1±0,20^{+}	6,4±0,23	6,78±0,22	6,80+0,26
Лімфоцити, %	42,6±1,2^{+}	32,1±1,20*	29,5±0,98*	32,6±0,99*	31,2±1,04
Лімфоцити, абс.	1,9±0,03	1,8±0,12	1,79±0,04	1,86±0,02	1,86±0,05
CD3+,%	36,7±2,6^{+}	56,1±2,1*$^{+}$	55,47±2,04^{+*}	68,19±1,98*	71,8±1,92
CD3+, абс.	0,82±0,02^{+}	1,2±0,02*$^{+}$	1,41±0,07*	1,50±0,12*	1,52±0,01
CD4+, %	24,8±2,81^{+}	35,4±1,54*$^{+}$	37,1 ±1,62*	40,5 ±1,58*	41,2±1,5
CD4+, абс.	0,25±0,02^{+}	0,51±0,05*$^{+}$	0,59±0,03^{+*}	0,62±0,04^{+*}	0,78±0,06
CD8+, %	26,5±1,3^{+}	22,2±1,4*	21,9 ±1,42*	20,8 ±1,65*	20,5±1,3
CD8+, абс.	0,45±0,02	0,47±0,04	0,41±0,03	0,46±0,06	0,48±0,02
CD4+/CD8+	0,96±0,01^{+}	1,7±0,05*	1,85 ±0,17*	2,1 ±0,13*	2,25±0,23
CD16+, %	4,8±1,28^{+}	8,9±0,36^{+*}	9,7 ±1,02^{+*}	13,79 ±0,92*	14,1±1,6
CD16+, абс.	0,15±0,03	0,17±1,7	0,19±0,03	0,21±0,06	0,22±0,02
CD19+, %	16,5±1,24^{+}	11,5±1,7*	11,3±1,24*	10,9±1,13*	10,8±1,2
CD19+, абс.	0,37±0,14	0,26±0,15	0,27±0,08	0,25±0,06	0,24±0,19
IgA г/л	2,1±0,15	1,88±0,21	2,0±0,14	1,80±0,40	1,9±0,16
IgM г/л	2,2±0,23^{+}	2,07±0,29	1,56±0,38	1,26±0,30	1,18±0,35
IgG г/л	23, 2±1,14^{+}	19,98±0,34^{+*}	16,2±0,44^{+*}	12,1±0,32^{+*}	10,8±0,02
Фагоцитарний показник, %	36,04±1,29^{+}	58,4 ±1,4*	59,2 ±1,50*	61,9 ±1,43*	62,5±1,30
Цитотоксична активність NK - клітин	29,6±2,0^{+}	44,6±0,9*	44,8±0,9*	46,1±0,9*	45,0±0,84

Примітка: * –різниця показників достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05); $^{+}$ –різниця показників достовірна у порівнянні з показниками здорових людей (P<0,05).

гуморального імунітету, про що свідчить підвищення експресії антигенів CD8+ та CD19+.

Вивчення впливу аміксину на показники клітинного та гуморального імунітету показало, що у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу через 3 місяці від початку лікування мало місце достовірне підвищення експресії антигенів на лімфоцитах CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу. Відсоток клітин, що експресують антигени CD3+ склав 58,05±2,02%, CD4+ та CD16+ відповідно 38,2±1,16% та 11,5±1,7%. Різниця показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна (P<0,05). При цьому підвищення експресії антигенів CD3+ спостерігалось у 18 хворих (50%), CD4+ – у 25 (69,4%), CD16+ – 19 (52,8%) пацієнтів. Слід зазначити, що у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримали початковий курс лікування аміксином (через 3 місяці від початку лікування) мало місце підвищення як відносного так і абсолютного вмісту клітин, що експресують антигени CD3+ та CD4+.

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували аміксин, відсоток клітин, експресуючих антиген CD8+ склав 25,8±0,7%, CD19+ – 13,2±1,19%, тобто мала місце тенденція до зниження вказаних показників, однак достовірної різниці показників у порівнянні з показниками до початку лікування не спостерігалось (P>0,05).

У групі хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, суттєвої динаміки вказаних показників не відмічено.

Вивчення експресії поверхневих антигенів лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримали 3 курси аміксину (через 6 місяців від початку лікування), відсоток клітин, експресуючих антигени CD3+, склав 63,8±1,2%, CD4+ – 40,5±1,3%, тобто наблизився до показників здорових людей. При цьому значне підвищення експресії антигенів CD3+ спостерігалось у 22 хворих (61,1%), CD4+ та CD16+ – відповідно у 29 (80,6%) та 23 пацієнтів (63,9%). Різниця вказаних показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна (P<0,05).

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу через 6 місяців від початку лікування аміксином процент клітин експресуючих антигени CD8+ склав 23,4±1,4% та CD19+ – 11,5±1,6%, при цьому зниження експресії антигенів CD8+ спостерігалось у 24 хворих (66,7%), CD19+ – у 26 пацієнтів (72,2%) у порівняні з показниками до початку лікування, різниця показників статистично достовірна (P<0,05)

Крім того, в даній групі хворих відмічалося підвищення більш ніж в 2 рази імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу після закінчення початкового курсу лікування аміксином (через 3 місяці від початку лікування) відсоток клітин експресуючих антигени CD3+ склав 48,4±2,2%, CD4+ – 29,5±1,3%, CD16+ – 10,4±1,7%. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05). При цьому підвищення відсотку клітин експресуючих антигени CD3+ спостерігалось у 38 хворих (59,4%), CD4+ та CD16+ відповідно у 39 пацієнтів (61%) та 35 хворих (54,7%)

Відсоток клітин експресуючих антигени CD8+ склав 25,1±1,4%, CD19+ – 14,2±1,3%.

Різниця вказаних показників у порівнянні з початковими даними статистично достовірна (P<0,05). В групі хворих на ХГС, що отримували аміксин, зниження проценту клітин експресуючих антигени CD8+ спостерігалось у 30 хворих (46,9%), CD19+ – у 31 хворого (48,4%).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, які отримали 3 курси аміксину (через 6 місяців від початку лікування) процент клітин експресуючих антиген CD3+ склав 56,1±2,1%, CD4+ та CD16+ відповідно 35,4±1,54% та 12,6±0,36%. Різниця показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна (P<0,05). Підвищення проценту клітин експресуючих антигени CD3+ спостерігалось у 46 хворих (71,9%), CD4+ та CD16+ відповідно у 48 хворих (75%) та 43 осіб (67,2%).

Крім того, у хворих на ХГС, які отримували аміксин, відмічалось статистично достовірне у порівняння з початковими даними зниження експресії антигенів CD8+ та CD19+. Так, процент клітин експресуючих антиген CD8+ склав 22,2±1,4%, CD19+ – 11,5±1,7%. Зниження проценту клітин експресуючих антигени CD8+ відмічалось у 35 хворих (54,7%), CD19+ – у 37 пацієнтів (57,8%).

У пацієнтів з помірною активністю процесу, які отримали 3 курси лікування аміксином, мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05).

У хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю процесу, які отримували тільки базисну терапію, суттєвих змін субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові в динаміці хвороби не спостерігалось.

Слід зазначити, що в процесі лікування аміксином підвищення як відносної так і абсолютної кількості експресуючих антигени CD4+ та CD16+, а також імунорегуляторного індексу було більш виразним у групі хворих на ХГС з помірною активністю процесу, ніж у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу. При цьому у хворих на ХГС з помірною активністю процесу до початку лікування ці показники були значно нижчими, ніж у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу.

Після закінчення 3 курсів лікування аміксином у хворих зі слабкою активністю процесу рівень IgA склав 1,84±0,25 г/л, IgM – 1,44±0,21 г/л, IgG – 12,27±0,31 г/л. У хворих зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, не спостерігалось суттєвої динаміки цих показників: IgA – 1,87±0,24 г/л, IgM – 1,59±0,23 г/л, IgG – 14,11±0,17 г/л (P>0,05).

Після закінчення 3 курсів лікування аміксином у хворих з помірною активністю процесу рівень IgA склав 1,88±0,21 г/л, IgM – 2,07±0,29 г/л, IgG – 19,98±0,34 г/л. У хворих зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, не спостерігалось суттєвої динаміки цих показників: IgA – 2,11±0,24 г/л, IgM – 2,09±0,23 г/л, IgG – 23,22±0,19 г/л (P>0,05).

В процесі лікування аміксином у хворих, які отримали 6 та 9 курсів лікування аміксином спостерігалось зниження рівня IgM та IgG у порівнянні з показниками до початку лікування, різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування(P<0,05). Суттєвих змін рівня IgA не спостерігалось.

Результати вивчення активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу, що одержували аміксин, свідчать про збільшення фагоцитарної активності

нейтрофілів в порівнянні з початковими даними (P<0,05). У хворих із слабкою активністю процесу після отримання 3 курсів лікування аміксином середнє значення фагоцитарного показника знаходилося в межах показників здорових осіб – 64,2±2,2%. У контрольній групі фагоцитарний показник склав 50,8±1,4%, тобто залишався нижче значення показника здорових осіб (P<0,05).

У хворих із слабкою активністю процесу, що одержували аміксин, фагоцитарне число також збільшувалося в порівнянні з початковими даними. В контрольній групі мала місце тенденція до підвищення фагоцитарного числа, проте вказаний показник і через 6 місяців після початку лікування склав 6,4±1,2, що нижче за показник здорових осіб.

У пацієнтів з помірною активністю процесу через 6 місяців від початку лікування аміксином фагоцитарний показник наблизився до середніх показників здорових осіб. В групі хворих, що одержували базисну терапію, мала місце тенденція до підвищення фагоцитарного показника, проте, достовірної різниці показників в динаміці в порівнянні з початковими даними не спостерігалося.

Аналіз динаміки активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС, які отримували аміксин довів статистично достовірне збільшення фагоцитарного показника у порівняні з показниками до початку лікування (P<0,05). У хворих на ХГС, які отримали 6 та 9 курсів аміксину фагоцитарний показник наблизився до показників здорових осіб, однак, не перевищував межі коливань у здорових осіб.

Вивчення зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей та в групах досліджень показало, що даний показник у здорових людей склав 3,5±1,20 %, у хворих, які отримали 3 курси аміксину – 3,75±1,48%, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно – 11,55±0,84% та 17,5±1,56%. Встановлено, що рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС в 2й и 3й групах був достовірно вищим, ніж у здорових людей (p<0,05).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так у 36 хворих рівень зв'язування препарату був низьким (від 2% до 8%), у 34 хворих – виразним (10-14%), у 30 хворих мав місце високий рівень інверсії (16% й більше).

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування. У хворих, які отримали 6 та 9 курсів лікування цей показник був достовірно вище, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування аміксином (p<0,05).

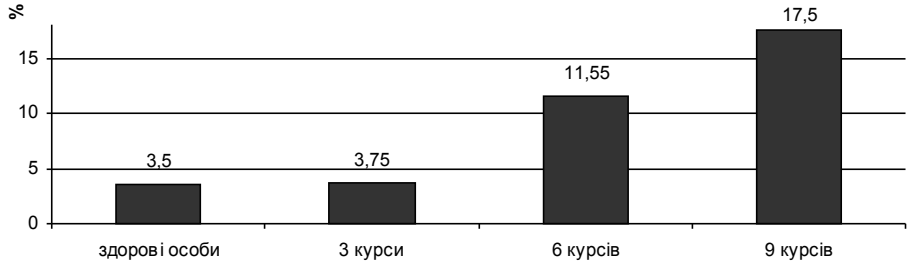

Рис. 1 Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів в залежності від кількості проведених курсів лікування.

Встановлено, що цитотоксична активність NK- клітин знаходиться в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність NK - клітин була вище у хворих, які отримали більше 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність NK- клітин до початку лікування склала 29,6±2,0%, у хворих, що отримали 3 курси аміксину - 42,6±0,9%, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно 44,7±1,24% та 46,1±1,80%. Цитотоксична активність NK- клітин практично досягла нормальних цифр, але не перевищувала межі коливань у здорових осіб.

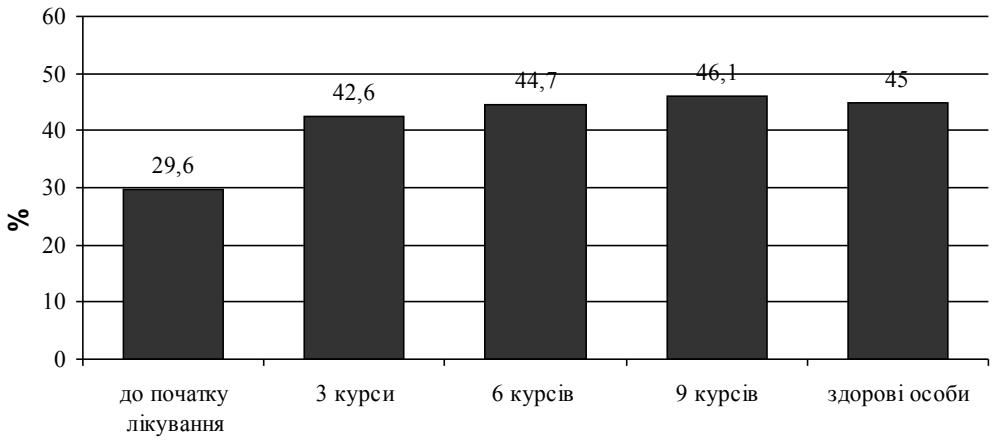

Рис. 2 Динаміка цитотоксичної активності NK-клітин у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів аміксину

Встановлена залежність ряду важливіших імунологічних показників від рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів. Аналіз отриманих даних показав, що 6 імунологічних показників (рівень експресії CD3+, CD16+, CD19+, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник та рівень IgM) мають достовірну різницю в 3х групах дослідження в залежності від рівня зв'язування ($P<0,05$).

В динаміці хвороби проведено дослідження показників інтерферонового статусу: кількість циркулюючого ІФН в крові (сироваткового), здібність лейкоцитів крові продукувати α-ІФН in vitro у відповідь на індукцію вірусними агентами (інтерферонова реакція лейкоцитів) та здібність лімфоцитів крові продукувати γ-ІФН у відповідь на індукцію мітогенами. Активність ІФН виражена в міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл), результати титрування проб ІФН обробляли шляхом визначення середнього геометричного титру.

ІФН статус здорових осіб характеризувався низьким вмістом сироваткового ІФН (3,60±0,44 МО/мл) та виразною здібністю лейкоцитів продукувати його в відповідь на адекватну індукцію: титр α- ІФН склав 96,0±11,65 МО/мл; γ-ІФН – 192,0±23,29 МО/мл.

У хворих на ХГС до початку лікування відмічався низький вміст (в межах норми) загального ІФН та значно знижена здібність продукувати α- та γ-ІФН. Титр загального ІФН у хворих зі слабкою активністю процесу склав 3,09±0,89 МО/мл, у хворих з помірною активністю – 3,19±0,44 МО/мл. Відмічалося деяке переважання титру α-фракції ІФН над γ - фракцією: у хворих зі слабкою активністю процесу α-ІФН – 2,73±0,81 МО/мл, γ–ІФН – 0,67±0,47 МО/мл; у хворих з

помірною активністю процесу відповідно 2,4±1,04 МО/мл та 1,11±0,54 МО/мл. Крім того, спостерігались індивідуальні коливання сироваткового ІФН. У 2 (3,03%) хворих зі слабкою активністю процесу титр сироваткового ІФН був вищий, ніж нормальні показники – 16 МО/мл. У 10 хворих (15,2%) титр сироваткового ІФН також був середнього рівня 8МО/мл. У більшості хворих (81,2%) зі слабкою активністю процесу титр сироваткового ІФН знаходився в межах норми (0-4 МО/мл). У 2 (2,01%) хворих з помірною активністю процесу титр сироваткового ІФН був вищий, ніж нормальні показники – 32 МО/мл. У 4 хворих (4,26%) титр сироваткового ІФН був середнього рівня 16 МО/мл, у 5 хворих (5,32%) титр сироваткового ІФН склав 8 МО/мл. У більшості хворих (88,29%) з помірною активністю процесу титр сироваткового ІФН знаходився в межах норми (0-4 МО/мл)

У 30 хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримали на цей час 3 курси аміксину, також відмічалося виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 26 хворих (86,7%) ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр 104,0±26,37 МО/мл), тільки у 2 хворих (6,7%) титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалося переважання γ - фракції (93,47±27,66 МО/мл) над α-фракцією – 11,33±7,23 МО/мл. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб (P<0,05).

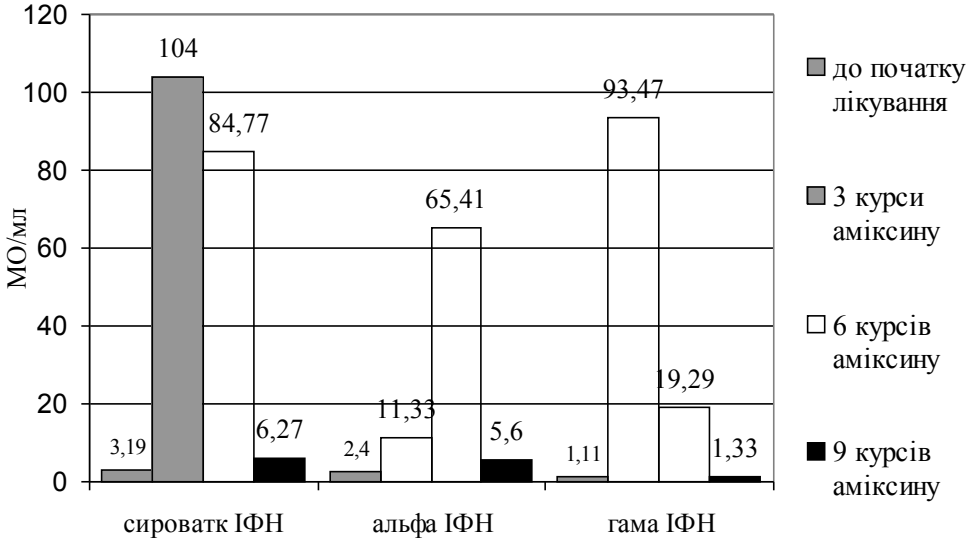

Рис. 3 Динаміка показників ІФН статусу хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів лікування аміксином.

Через 12 місяців від початку лікування (6 курсів аміксину) у хворих на ХГС з помірною активністю процесу середній геометричний титр сироваткового ІФН залишався високим 84,77±22,68 МО/мл, переважав вміст α-ІФН (65,41±20,22 МО/мл) над γ-ІФН (19,29±10,88 МО/мл) Також мали місце індивідуальні коливання показників ІФН статусу. Так, у 2 хворих (5,9%) титр сироваткового ІФН склав 256 МО/мл, у 9 хворих (26,5%) – 128 МО/мл, у 22 (61%) хворих титр загального ІФН відмічався в межах 64-16 МО/мл, лише у 1 хворого (2,9%) титр сироваткового

ІФН залишився практично в межах норми (8 МО/мл). Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб (P<0,05).

Через 18 місяців від початку лікування (9 курсів аміксину) показники інтерферонового статусу практично досягли нормальних цифр: середній геометричний титр склав 6,27±4,26 МО/мл, вміст ІФНα 5,60±4,09 МО/МЛ, ІФНγ – 1,33±1,02 МО/мл. У 1 хворого (3,3%) титр сироваткового ІФН склав 64 МО/мл, у 2 хворих (6,7%) – 16 МО/мл, у 27 хворих (90%) титр загального ІФН відмічався практично в межах 0-8 МО/мл. Не виявлено достовірної різниці показників у порівнянні з показниками здорових осіб (P>0,05).

З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками були визначені коефіцієнти (r) та достовірність кореляції.

Був виявлений виразний прямий зв'язок між титром α - ІФН та кількістю NK – клітин (r = 0,681, P<0,05). Крім того, встановлений виразний зворотній кореляційний зв'язок між титром α - ІФН та наявністю HCV RNA (r = -0,692, P<0,05), а також помірний зворотній зв'язок між кількістю NK – клітин та наявністю HCV RNA (r = -0,618, P<0,05). Має місце прямий взаємозв'язок між титром γ - ІФН та субпопуляцією CD4+ - лімфоцитів (r = 0,773, P<0,05). Встановлений виразний зворотній взаємозв'язок між рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та цитотоксичною активністю NK – клітин (r = - 0,813, P<0,05). Аналіз отриманих даних також показав наявність виразного прямого взаємозв'язку між кількістю курсів аміксину та рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів (r = 0,945, P<0,05).

Таким чином, в результаті проведеної терапії аміксином у хворих на ХГС з різним ступенем активності спостерігалась позитивна динаміка клінічних, та біохімічних показників у порівнянні з групою хворих, що отримували тільки базисну терапію. Під впливом лікування стан структури печінки за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини залишався стабільним (у порівнянні з показниками до початку лікування).

У хворих на ХГС, які отримували аміксин протягом 6 місяців (3 курси), повна відповідь (нормалізація АлАТ та зникнення HCV RNA) була досягнута у 29 (80,6%) хворих зі слабкою активністю процесу та у 26 (40,6%) хворих з помірною активністю процесу. У хворих на ХГС контрольної групи, які отримували тільки базисну терапію, біохімічна відповідь через 6 місяців від початку лікування відмічалася у 17 хворих (56,7%) та у 13 (32,5%) хворих з помірною активністю процесу. Рецидиви спостерігались у 9 хворих (14,1%). Використання базисної терапії у хворих на ХГС не впливало на реплікативну активність HCV.

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, які отримали 6 курсів аміксину, повна відповідь була досягнута у 18 хворих (52,9%), неповна (зберігалась реплікативна активність вірусу) – у 16 (47,1%); рецидиви відмічались у 7 (20,6%) пацієнтів.

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, які отримали 9 курсів аміксину, повна відповідь була досягнута у 23 хворих (76,7%), неповна – у 7 (23,3%); рецидиви відмічались у 2 (6,7%) пацієнтів. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками хворих, які отримували тільки базисну терапію (P<0,05). У хворих, що отримали 9 курсів лікування аміксином, визначали специфічні серологічні маркери гепатиту С: антитіла до неструктурних білків.(aNS3, aNS4, aNS5). У більшості хворих по закінченню 9 курсів лікування аміксином

антитіла до неструктурних білків не виявлені (53,3%), у 3 хворих (10%) виявлені aNS3, у 5 (16,7%) та 4 (13,3%) хворих виявлені відповідно – aNS4 та aNS5,.

Проведення лікування з використанням тільки базисної терапії не впливало на вірусологічну відповідь: у всіх хворих, що не отримували аміксин, вірусемія зберігалась.

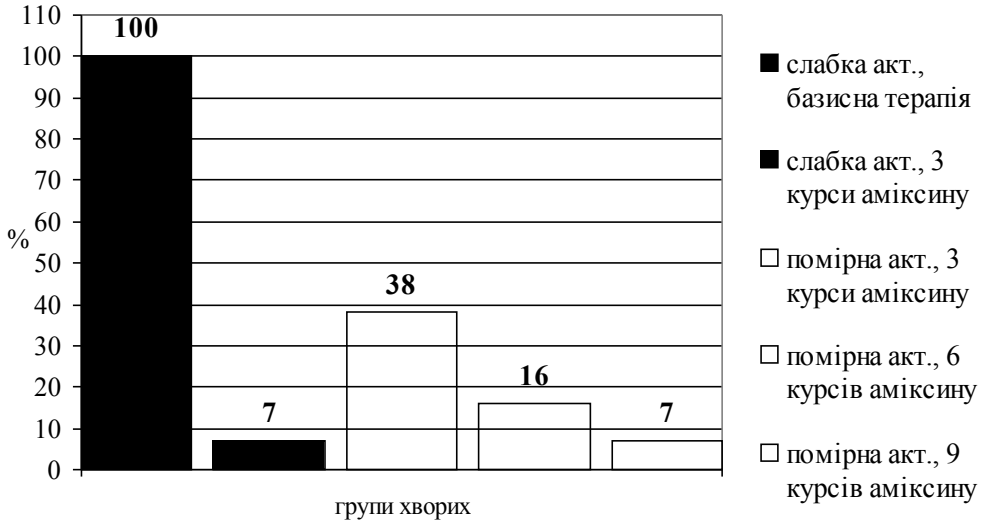

Рис. 4 Частота виявлення HCV РНК в динаміці у хворих на ХГС в залежності від методу терапії.

Таким чином, тривале призначення аміксину хворим на ХГС сприяє зменшенню дисбалансу імунної системи та нормалізації показників ІФН – статусу.

Клінічна ефективність терапії аміксином у хворих на ХГС підвищувалася при використанні тривалого курсового лікування (6-9 курсів), що виявлялося позитивною динамікою біохімічних та вірусологічних показників.

Отримані нами дані про вплив аміксину на деякі питання міжклітинної взаємодії дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим включення в комплексну терапію хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю процесу аміксину тривалими курсами (6-9 курсів аміксину).

ВИСНОВКИ

У хворих на ХГС встановлені значні порушення в ланках клітинного та гуморального імунітету та в системі ІФН.

1. У хворих зі слабким та помірним ступенем активності патологічного процесу виявлено зниження субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові CD3+, CD4+, CD16+, імунорегуляторного індексу, цитотоксичної активності NK-клітин, фагоцитарної активності нейтрофілів. При цьому відмічено підвищення експресії антигенів CD8+ та CD19+, що свідчить про недостатність Т-клітинної ланки імунітету та активації гуморального імунітету. Ступінь дисбалансу більш виразний у хворих на ХГС з помірним ступенем активності патологічного процесу. Інтерфероновий статус хворих на ХГС характеризувався низьким вмістом (в межах норми) сироваткового ІФН та виразним зниженням здібності лейкоцитів крові до продукції α- та γ-ІФН.

2. Використання аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС сприяло позитивній динаміці клініко-біохімічних показників та вірусологічної відповіді. У хворих на ХГС, які отримали 3 курси аміксину, повна відповідь була досягнута у 80,6% хворих зі слабкою активністю процесу та у 40,6% хворих з помірною активністю процесу. У хворих на ХГС, які отримали тільки базисну терапію, біохімічна відповідь через 6 місяців від початку лікування спостерігалась у 56,7% хворих зі слабкою активністю та у 32,5% хворих з помірною активністю процесу.

3. Терапія аміксином хворих на ХГС сприяла зменшенню дисбалансу імунної системи у порівнянні з групою хворих, які отримували тільки базисну терапію. При цьому активується клітинна ланка імунітету: підвищення CD3+, CD4+, CD16+ лімфоцитів, імунорегуляторний індекс, фагоцитарна активність нейтрофілів та цитотоксична активність NK-клітин. ІФН статус характеризувався підвищенням вмісту сироваткового ІФН та здібності лейкоцитів крові до продукції α- та γ-ІФН. Відмічалось переважання γ - фракції над α-фракцією. Підвищення γ-ІФН характеризує високу активність Тх1-ефекторної системи імунітету.

4. Імуномодулюючий ефект аміксину у хворих на ХГС підвищується при збільшенні кількості курсів лікування. Після закінчення 9 курсів лікування аміксином спостерігається нормалізація показників імунного та ІФН статусу.

5. Рецепторна чутливість Т-лімфоцитів підвищується при збільшенні кількості курсів лікування аміксином. У хворих на ХГС рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів знаходиться в прямій залежності від кількості курсів лікування. Цитотоксична активність NK-клітин – в зворотній кореляційній залежності від рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину та нормалізується після закінчення 9 курсів лікування аміксином.

6. Встановлена залежність ряду важливіших імунологічних показників від рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів. Аналіз отриманих даних показав, що 6 імунологічних показників (рівень експресії CD3+, CD16+, CD19+, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник та рівень IgM) мають достовірну різницю в 3х групах дослідження в залежності від рівня зв'язування аміксину ($P<0,05$). Існування вірогідного прямого кореляційного зв'язку між титром α-ІФН та кількістю NK – клітин, між титром γ-ІФН та субпопуляцією CD4+; між кількістю курсів аміксину та рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та зворотного кореляційного зв'язку між титром α - ІФН та наявністю HCV RNA, між кількістю NK – клітин та наявністю HCV RNA; між рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та цитотоксичною активністю NK – клітин свідчить про нормалізуючий вплив аміксину на процеси міжклітинної взаємодії та опосередковану противірусну дію препарату.

7. Клінічна ефективність терапії аміксином та імуномодулюючий ефект препарату підвищується при збільшенні кількості курсів лікування (6-9 курсів): повна відповідь була досягнута у 76,7% пацієнтів, рецидиви відмічались у 6,7% хворих, стійка відповідь на лікування встановлена у 83,3% хворих, які отримали 9 курсів лікування аміксином.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

1. В лікуванні хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу, при наявності змін субпопуляційного складу Т-лімфоцитів та стану інтерферонового статусу, доцільно

використання аміксину – інтерфероногену з імуномодулюючим механізмом дії.

2. З метою підвищення клінічної ефективності лікування хворих на ХГС рекомендується використовувати аміксин за схемою: 0,125 мг на добу два дні підряд на тиждень протягом 5 тижнів, перерва між курсами 1 місяць, кількість курсів лікування – 6-9 курсів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Нікітін Є.В., Величко Л.М., Богданова О.В., Усиченко К.М. Рівень зв'язування рецепторами лімфоцитів препарату аміксин у хворих на хронічний гепатит С // Тези доповідей VI з'їзду інфекціоністів України. „Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами". – Одеса. – 2002. – С. 341.

2. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Величко Л.Н., Богданова А.В., Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М. Клинико-патогенетическое значение уровня связывания рецепторами Т-лимфоцитов препарата «Амиксин» у больных хроническим гепатитом С // Аллергология и иммунология. – 2003.- Т. 4. - № 2. – С. 113-114.

3. Усиченко К.М. Вплив інтерфероногену „Аміксин" на стан імунного статусу хворих на хронічний гепатит С // Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Одеса. – 2003. – С. 41.

4. Сервецкий К.Л., Никитин Е.В., Величко Л.Н., Богданова А.В., Усыченко Е.М., Усыченко Е.Н. Влияние интерфероногена амиксина на процессы межклеточного взаимодействия у больных хроническим гепатитом С // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов – Санкт-Петербург. – 2003. – С. 348-349.

5. К.Л. Сервецький, Є.В. Нікітін, Л.М. Величко, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, В.В. Титаренко, О.М. Усиченко, О.В. Ангелова. Патогенетичне значення міжклітинної взаємодії у хворих на хронічний гепатит С та методи його корекції // Матеріали науково-практичної конференції "Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз". – Тернопіль. – 2004. – С. 183-184.

6. Сервецкий К.Л., Никитин Е.В., Величко Л.Н., Усыченко Е.Н., Чабан Т.В., Роганкова А.Л., Усыченко Е.М. Ангелова Е.В. Некоторые аспекты влияния интерфероногена амиксина на процессы межклеточного взаимодействия у больных хроническим гепатитом С // Аллергология и иммунология. – 2004.- Т. 5. - № 1. – С. 117.

7. Усиченко К.М. Аміксин в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С // Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Одеса. – 2004. – С. 68-69.

8. Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит С / К.Л.Сервецький, Є.В.Нікітін, В.Ю. Миронов, К.М.Усиченко: Інформаційний лист № 131-2004 (установи-розробники: Одеський державний медичний університет, Укрмедпатентінформ МОЗ України). – Київ, 2004. – 3 с.

9. Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Усиченко О.М., Роганкова Г.Л., Усиченко К.М., Осадчій А.О. Деякі особливості впливу інтерфероногену „Аміксин" на показники імунного статусу у хворих на хронічний гепатит С // Збірник праць науково-практичної конференції „Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів". – Харків. – 2005. – С. 158-159.

10. Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В., Усиченко К.М., Осадчій А.О. Можливі напрямки

регулювання специфічної та клітинної відповіді у хворих на хронічний гепатит С // Матеріали науково-практичної конференції „Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля, епідеміологія, мікробіологія, діагностика". – Львів. – 2005. – С.164-165.

11. Нікітін Є.В., К.Л. Сервецький, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, О.М. Усиченко Значення рівня зв'язування інтерфероногену „Аміксин" рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С // Матеріали науково-практичної конференції „Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб". – Тернопіль. – 2005. – С.65-66.

12. Усиченко К.М. Використання інтерфероногену «Аміксин» в лікуванні хворих на хронічний гепатит С // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Одеса. – 2005. – С. 104.

13. Є.В Нікітін., К.Л. Сервецький., К..М. Усиченко, Л.М Величко., О.В.Богданова, Г.Л. Роганкова. Зв'язування інтерфероногену «Аміксин» рецепторами Т-лімфоцитів та його вплив на перебіг ХГС // Досягнення медицини та біології. – 2005. – № 1. – С. 35-38. Дисертантом проаналізовані сучасні дані зарубіжної та вітчизняної літератури про міжклітинну взаємодію, клінічні спостереження, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання статті.

14. Никитин Е.В., Сервецкий К..Л., Усыченко Е.Н. Использование интерфероногенов в терапии вирусных инфекций. // Сучасні інфекції. – 2005. - №1. – С. 91-96. Дисертантом проаналізовані дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури за даною темою.

15. Е.В. Никитин., К.Л. Сервецкий, Е.Н. Усыченко, А.Л. Роганкова., Т.В. Чабан. Современные аспекты противовирусной и патогенетической терапии вирусных гепатитов // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. – 2005. - №2. – С 24-27. Дисертантом проаналізовані дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури за даною темою.

16. Є.В. Нікітін., К.Л. Сервецький, К. М. Усиченко, Г.Л. Роганкова., Т.В. Чабан. Сучасні уявлення про механізм дії та використання інтерферонів та інтерфероногенів при хронічних гепатитах // Інфекційні хвороби. – 2005. - №2. – С. 74-79. Дисертантом зроблений огляд сучасних методів терапії хронічного гепатиту С за даними сучасної вітчизняної та іноземної літератури.

17. Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Усиченко К.М., Роганкова Г.Л., Чабан Т.В. Роль процесів внутрішньоклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С // Одеський медичний журнал. - 2005. – №3. – С. 93-96. Публікація присвячена питанню патогенезу хронічного гепатиту С. Дисертантом проаналізовані дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури.

18. Усиченко К.М. Особливості впливу інтерфероногену „Аміксин" на стан імунного статусу та інтерфероногенез у хворих на хронічний гепатит С // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Випуск 6(69). – Київ; Луганськ; Харків, 2005.- С. 180-186.

19. К.М. Усиченко. Вплив інтерфероногену „Аміксин" на рецепторну чутливість т-лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С // Одеський медичний журнал. – 2005. - №6. – С.87-89.

АНОТАЦІЯ

Усиченко К.М. **Стан інтерфероногенезу та клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С та його корекція.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2006.

Дисертація присвячена вивченню ефективності індуктора ендогенного інтерферону «Аміксин» в комплексній терапії хворих на ХГС. Проведено вивчення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів, цитотоксичної активності NK – клітин, рецепторної чутливості Т-лімфоцитів та рівня сироваткового α-ІФН та γ-ІФН; зіставлення результатів імунологічного дослідження та клінічної ефективності терапії аміксином у хворих на ХГС із слабкою та помірною активністю патологічного процесу. Аналіз деяких процесів міжклітинної взаємодії, взаємозв'язку рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів, імунологічних показників та інтерферонового статусу в залежності від кількості курсів лікування. Встановлено підвищення рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів при збільшенні кількості його курсів, виявлений зворотній кореляційний зв'язок між показниками цитотоксичної активності NK – клітин та зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів. Показаний позитивний вплив аміксину на дисбаланс імунної системи: статистично достовірне підвищення вмісту CD3+, CD4+, CD16+ лімфоцитів, підвищення імунорегуляторного індексу. Ефективність аміксину в терапії хворих на ХГС підвищується при тривалому курсі лікування (6-9 курсів).

Ключові слова: хронічний гепатит С, клітинний імунітет, міжклітинна взаємодія, інтерферон, аміксин.

SUMMARY

Usichenko E.N. **The State of interferonogenesis and cell immunity in patients with chronic hepatitis C and its correction. - Manuscript.**

The thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.13 – Infectious Diseases. – L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2006.

The thesis is devoted to the study of efficacy of endogenic interferon inductor – amyxin in the treatment of patients with chronic hepatitis C. The investigation of peripheral blood lymphocytes, phagocyte activity of neutrophils, cytotoxic activity of NK-cells, receptor sensibility of T-lymphocytes and level of serum IFNα and IFNγ has been carried out; the comparison of results of immunological investigation and clinical efficiency of amyxin therapy in the patients with weak and moderate degree of activity of the pathological process; analysis of some processes of cell-cell-collaboration, interrelation of the amyxin level binding by T-lymphocytes receptors, immune response indices and IFN-state in dependence on quantity of the treatment courses. There was established the increased level of amyxin binding by T-lymphocytes in increased quantity of the treatment courses as well as reversed relation between indices of cytotoxic activity of NK-cells and amyxin binding by T-lymphocytes receptors. The

positive influence of amyxin has been ascertained on imbalance of the immune system: increase of the CD3+, CD4+, CD16+ lymphocytes content and immune regulating indices. The efficacy of amyxin in therapy of the patients with chronic hepatitis C increases in prolonged treatment course (6-9 courses).

Key words: chronic hepatitis C, cell immunity, cell-cell collaboration, interferon, amyxin.

АННОТАЦИЯ

Усыченко Е.Н. **Состояние интерфероногенеза и клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С и его коррекция. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины, Киев, 2006.

Диссертация посвящена изучению эффективности индуктора эндогенного интерферона «Амиксин» в комплексной терапии больных ХГС.

На основании проведенного комплексного клинико-лабораторного обследования 160 больных ХГС (66 - со слабой и 94 – с умеренной активностью процесса) выявлено, что при использовании амиксина наблюдается выраженная положительная динамика клинико-биохимических показателей, уменьшение иммунологического дисбаланса по сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию. Представлены результаты изучения содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови, фагоцитарной активности нейтрофилов, цитотоксической активности NK-клеток, рецепторной чувствительности Т-лимфоцитов, содержание сывороточного ИФН и его фракций в зависимости от количества курсов лечения; анализ взаимосвязи иммунологических показателей, интерферонового статуса, цитотоксической активности NK – клеток и уровня связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов; сопоставление динамики иммунологических показателей и клинической эффективности терапии амиксином больных ХГС. Установлено, что уровень связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов повышается при увеличении количества курсов лечения, выявлена обратная корреляционная связь между показателями цитотоксической активности NK – клеток и рецепторной чувствительности Т-лимфоцитов, прямая выраженная корреляционная связь между количеством курсов амиксина и уровнем связывания рецепторами Т-лимфоцитов, между титром α - ИФН и количеством NK – клеток, титром γ - ИФН и субпопуляцией CD4+ - лимфоцитов. Кроме этого, установлена обратная выраженная корреляционная связь между титром α - ИФН и наличием HCV RNA, а также умеренная обратная связь между количеством NK – клеток и наличием HCV RNA. Показано, что продолжительная терапия амиксином больных ХГС оказывает положительное влияние на дисбаланс иммунной системы, характеризующееся активацией клеточного звена иммунитета: статистически достоверное повышение содержания CD3+, CD4+, CD16+ лимфоцитов, повышение иммунорегуляторного индекса. Клиническая эффективность амиксина повышается при продолжительном курсе лечения (6-9 курсов).

Ключевые слова: хронический гепатит С, клеточный иммунитет, межклеточное взаимодействие, интерферон, амиксин.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХГС – хронічний гепатит С

CD – кластер диференціації, комплекс розрізняння

NK-клітини – натуральні цитотоксичні клітини, натуральні кілери

Тх1 – Т-хелпери 1 типу

ІЛ – інтерлейкін

ІФН – інтерферон

IgM –імуноглобулін М

IgG – імуноглобулін G

IgA – імуноглобулін А

АлАТ – аланінамінотрансфераза

білки NS – неструктурні білки

HCV – вірус гепатиту С