

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УСИЧЕНКО
Катерина Миколаївна

УДК 616.36-002.2-08:612.017

**Стан інтерферогенезу
та клітинного імунітету
у хворих на хронічний гепатит с
та його корекція**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
д.мед.н., професор
Нікітін Євген Васильович

Київ – 2006

Зміст

перелік скорочень використаних у дисертації	4
вступ	5
розділ I. Сучасні уявлення про процеси міжклітинні взаємодії, стан інтерфероногенезу, клітинного імунітету та методи їх корекції у хворих на хронічний гепатит С (огляд літератури)	13
1.1. Роль процесів міжклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С	13
1.2. Сучасні аспекти противірусної та патогенетичної терапії вірусних гепатитів	23
1.3. Інтерферонотерапія та інтерфероногени.	30
розділ II. Матеріали та методи досліджень	40
2.1 Характеристика обстежених хворих	40
2.2. Методи досліджень	47
розділ III. Показники імунного та інтерферонового статусів у хворих на до початку лікування.	56
3.1. Стан імунологічного статусу до початку лікування	56
3.2. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на ХГС до початку лікування	61
3.3. Цитотоксична активність НК – клітин у хворих на ХГС до початку лікування	62
3.4. Інтерфероновий статус у хворих на ХГС до початку лікування	63
РОЗДІЛ IV. Клініко-імунологічні показники та інтерфероновий статус у хворих на ХГС, що одержували комплексну терапію з застосуванням аміксину	67
4.1. Оцінка клінічної ефективності аміксину у хворих на ХГС.	68
4.2. Вплив аміксину на показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХГС в динаміці хвороби.	76
4.2. Вплив аміксину на цитотоксичну активність НК – клітин у хворих на ХГС.	86
4.3. Вплив аміксину на показники інтерферонового статусу у хворих на ХГС в динаміці хвороби.	84
розділ V. Порівняльна ефективність терапії хворих на ХГС аміксином в залежності від кількості курсів лікування.	96
5.1. Оцінка клінічної ефективності аміксину у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів лікування.	98

5.2. Вплив аміксину на показники імунного статусу, цитотоксичну активність НК – клітин, та рецепторну чутливість Т-лімфоцитів в залежності від кількості курсів лікування	103
5.3. Вплив аміксину на показники інтерферонового статусу в залежності від кількості курсів лікування.	109
Аналіз та обговорення результатів досліджень	115
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
СПИСОК літератури	131

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХГС – хронічний гепатит С

РНК – рибонуклеїнова кислота

CD – кластер диференціації, комплекс розрізнення

НК-клітини – натуральні цитотоксичні клітини, натуральні кілери

HLA – основний комплекс гістосумісності

цАМФ – циклічний аденозінмонофосфат

АТФ – аденозінтрифосфорна кислота

Tx1 – Т-хелпери 1 типу
ІЛ – інтерлейкін
ІФН – інтерферон
Tx2 – Т-хелпери 2 типу
IgM – імуноглобулін М
IgG – імуноглобулін G
IgA – імуноглобулін А
УДХК – урсодезоксихолієва кислота
ВГА – вірусний гепатит А
ВГВ – вірусний гепатит В
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АОС – антиоксидантна система
білки NS – неструктурні білки
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
НСV – вірус гепатиту С
ГСЗ – галузевий стандартний зразок
ВВС – вірус везікулярного стоматиту
ІЦ – індекс цитотоксичності
ТкР – Т-клітинний рецептор
ІРІ – імуnoreгуляторний індекс

ВСТУП.

Актуальність проблеми. Проблема хронічного гепатиту С на даний час є однією з найактуальніших для практичної охорони здоров'я. Значимість вивчення проблеми ХГС обумовлена неухильним зростанням захворюваності, інфікованості осіб молодого та середнього віку, хронізацією інфекційного процесу, загрозою трансформації в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [1, 2, 3, 4]. Результати сероепідеміологічних обстежень, проведених впродовж останніх років, свідчать про широке розповсюдження гепатиту С серед різних груп

населення України [5, 6, 7, 8]. Хронічний гепатит С є однією не тільки з найважливіших медичних, але і соціальних проблем.

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 [9]. Як один з механізмів персистенції вірусу гепатиту С розглядається його позапечінкова реплікація в системі мононуклеарних фагоцитів [10, 11].

Одержані дані дозволили багато в чому по-новому оцінити роль імунних механізмів гепатиту С. Найважливіше значення в патогенезі хронічного гепатиту С грають порушення функціонування системи інтерферону, а Т-клітинний імунітет виконує провідну роль у перебігу та результаті захворювання. [12, 13, 14, 15, 16].

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 [17, 18, 19]. При цьому основними взаємодіями є контактні взаємодії мембранними молекулами та взаємодії за допомогою цитокінів [20, 17].

Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку диференціювання CD4⁺-лімфоцитів (Т-хелперів), яке регулюється цитокінами.

Найважливішою особливістю імунних реакцій, що розвиваються у відповідь на специфічні антигени, є виборче залучення в процес тільки тих лімфоцитів, які несуть рецептори, що розпізнають антигени [21]. Взаємодія антигену з антигенрозпізнаючим рецептором є сигналом активації Т-лімфоцитів, який виявляється продукцією та секрецією цитокінів, посилюючих процеси проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів,

макрофагів.

Встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, чинники росту та інші цитокіни виконують важливу роль в регуляції апоптозу клітин імунної системи [22, 23]. При вірусному гепатиті з апоптозом пов'язують основні механізми видалення інфікованих і пошкоджених вірусом клітин.

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 можуть привести до патологічних процесів [24].

Дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи у визначенні прогностично значних показників імунітету та можливостей їх корекції.

Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісному зв'язку залежності з біохімічними процесами на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії.

Вивчення імунобіохімічних механізмів розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкриває нові перспективи до можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів з імуномодулюючою та інтерферонстимулюючою дією.

Противірусна терапія у 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 по двох напрямках: введення готового препарату (людський лейкоцитарний інтерферон і рекомбінантні інтерферони) та 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 приводять до неможливості тривалого вживання інтерферону, велика коштовність лікарських засобів.

На думку ряду дослідників, як альтернативний метод лікування ХГС може бути ефективним використання препаратів – індукторів ендogenous інтерферону у хворих на хронічний гепатит В [25, 4]. 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 [26].

Вітчизняний препарат аміксин – 2,7-біс (2-(діетіламіно) етокси]-флуоренона-9 дігидрохлорид – синтезований в Одеському фізико-хімічному інституті АН України ім. О.В. Богатського. Це низькомолекулярний індуктор інтерферону ароматичного ряду, що відноситься до класу флуоренонів. 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 г).

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 “Вплив стимуляторів інтерферогенезу, імуномодуляторів і еубіотиків на перебіг і результати гострих і хронічних вірусних інфекцій і стан біоценозу кишечника”, № державної реєстрації – 0103U007958. Дисертант є співвиконавцем теми.

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

використанням його повторних курсів.

Задачі дослідження:

1. Дослідити вміст основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, цитотоксичну активність НК-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 інтерферогенез в групах хворих на ХГС в залежності від кількості курсів лікування;
4. Вивчити рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та показники цитотоксичної активності НК-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 НК-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 проведено 2х річне клінічне спостереження з оцінкою ефективності методів патогенетичної та етіотропної терапій. Вперше у вітчизняній практиці у комплексному лікуванні ХГС використаний

препарат з інтерфероногеним та противірусним механізмом дії – „Аміксин”.

Вперше у хворих на ХГС з різним ступенем активності вивчений кореляційний взаємозв'язок між показниками імунного та інтерферонового статусу, цитотоксичною активністю НК-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 НК-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, що супроводжується посиленням експресії CD3+, CD4+ та CD16+, що відображає переваження клітинної проліферативної відповіді на антигени HCV. Крім того, відмічалася підвищена цитотоксична активність НК-клітин та рецепторна чутливість Т-клітин до аміксіну.

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

Тривале курсове лікування аміксином як монотерапія сприяє зменшенню числа загострень хвороби та клінічній ремісії у 63% пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведені дослідження дозволяють розширити уявлення про

значення процесів міжклітинної взаємодії в патогенезі ХГС та можливих методах його 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 призначення 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 учених (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, із 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 137 сторінках машинописного тексту; вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень із 4 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.

розділ I

Сучасні уявлення про процеси міжклітинної взаємодії, стан інтерферогенезу, клітинного імунітету та методи їх корекції у хворих на хронічний гепатит С

1.1. Роль процесів внутрішньоклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С

Порушення функціональної активності та формування стійкого дисбалансу імунної системи грають важливу роль у розвитку та перебігу хронічних захворювань печінки [27, 28, 16, 29].

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як в процесі представлення антигену, так і в реалізації імунної відповіді – ефektorних реакціях [17, 24, 18, 19, 30]

Імунна відповідь супроводжується взаємодією різних клітин: Т-лімфоцитів з антигенпрезентуючою клітиною, Т-лімфоцитів з лейкоцитами, лімфоцитів з лейкоцитами, з міжклітинним матриксом. При цьому основними взаємодіями є контактні взаємодії мембранними молекулами та взаємодія за допомогою цитокінів [31, 32, 33, 34, 20].

Відомо, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами заснований на здатності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих антигенрозпізнаючих рецепторів, що знаходяться на їх поверхні. Ефективне розпізнавання на антигенпрезентуючих клітинах супроводжується міжклітинним контактом і формуванням імунологічного «синапсу» - структурованої зони контакту між клітинами, яка забезпечує здійснення тієї або іншої форми імунологічного розпізнавання та пов'язаної з ним сигналізації [35, 36, 37]. При цьому дія сильного антигену супроводжується залученням в утворення міжклітинного контакту значно більшої ділянки клітинної мембрани Т-лімфоцитів [38, 39, 40].

Міжмолекулярні та міжклітинні взаємодії в імунній відповіді підрозділяються на 3 категорії: взаємодія між комплексом молекул Т-клітинного рецептору; зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелперу та молекулою МНС; взаємодія молекул адгезії й молекул, що забезпечують стимулюючий ефект для клітин, що вступили у взаємодію [41, 42].

Зміна передачі імпульсів від Т-клітинного антигенного рецептору опосередкує різні біологічні ефекти, пов'язані з активацією Т-лімфоцитів, зокрема диференціювання цих клітин і індукцію толерантності. Як відмічається в дослідженнях ряду авторів, специфічність і міра міцності взаємодії Т-клітинний рецептор з лігандом детермінована первинною

структурою антигену, яка дозволяє певним ферментам пептидного ланцюга взаємодіяти з комплементарними їм ділянками Т-клітинний рецептор і молекул HLA [43, 44, 45].

Вивчення механізмів міжклітинної сигналізації на молекулярному рівні показало, що клітина, одержавши специфічний сигнал, запускає каскад ферментативних реакцій. Основними механізмами передачі сигналу є фосфорілування та дефосфорілування. В цих процесах беруть участь два типи ферментів: кінази та фосфатази [20].

Як відзначають Д.М. Фаллер і Д. Шилдс [24], процес передачі сигналу включає 5 етапів: зв'язування з лігандом, активація сигналу, перетворення сигналу, активація ефектору; ослаблення сигналу. Порушення передачі сигналу на кожному з цих етапів можуть привести до патологічних процесів і захворювань.

Цитоплазматичні зв'язки рецептору забезпечують проведення сигналу всередину клітини, що викликає певні зміни внутрішньоклітинного метаболізму. Центральну роль в процесі передачі сигналу в клітину виконує цАМФ. Як відомо, цАМФ синтезується з АТФ ферментом аденілатциклазою, пов'язаним з клітинною мембраною. Рецептори, що знаходяться на поверхні клітини, можуть як активувати, так і пригнічувати синтез цАМФ.

Скріплення молекул взаємодії викликає ряд біохімічних реакцій в цитоплазмі клітин, в результаті яких розвивається активація або супресія генів, що змінює поведінку клітини [17, 18, 20]. Функціональні можливості імунокомпетентних клітин багато в чому визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких провідне значення мають процеси вільнорадикального окислення й утворення активних форм кисню [46].

Складні процеси міжклітинної взаємодії відбуваються також на наступному етапі специфічної імунної відповіді – ефекторних реакціях. У відповідь реакція ефекторних клітин Т-хелперів (CD4⁺-лімфоцитів)

визначає подальшу форму імунної відповіді: клітинну або гуморальну.

Міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи – цитокінами. Як відзначає А. Ройт зі співавторами [20], функціональну різноманітність Т-клітин можна класифікувати за профілем цитокінів.

У людини ідентифіковано 2 групи Т-клітинних CD4⁺ клонів. Субпопуляція Th1 секретує ІЛ-2 і γ -ІФН; Th2 – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10. Th1 приймають участь в активації цитотоксичних Т-клітин, місцевих запальних реакціях, виконують важливу роль при внутрішньоклітинній вірусній і бактеріальній інфекції. Th2 стимулюють В-клітини до проліферації та утворення антитіл. Різноюнаправленість дії медіаторів, що продукуються Th1 і Th2 клітинами, забезпечує динамічну рівновагу функцій цих клітин. Порушення рівноваги субпопуляцій Т-хелперів або одночасне включення функцій Th1 і Th2 приводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імунопатологічних реакцій [47, 48, 49].

Цитокіни діють або в мембранно-асоційованій, або в дифузній формі, зв'язуючись із специфічними рецепторами клітин. При цьому клітини розглядаються не як мішені, а як медіатори дії цитокінів.

Центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12, що продукується макрофагами й дендритними клітинами, та γ -ІФН, що продукується в основному NK-клітинами, CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитами.

γ -ІФН підвищує бактерицидну активність фагоцитів і цитотоксичність NK-клітин, антигенпрезентуючі властивості макрофагів і дендритних клітин, здатність макрофагів і дендритних клітин синтезувати ІЛ-12.

Порушення балансу продукції цитокінів Th1 і Th2 клітинами виконує важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [11].

У присутності ІЛ-12 і γ -ІФН CD4⁺-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини й починають продукувати й секретувати ІЛ-2 і γ -ІФН,

TFN α , що й визначає клітинний характер імунної відповіді.

ІЛ-2 є важливою ланкою імунної відповіді. Взаємодія антигену з антигенрозпізнаючим рецептором є сигналом активації Т-лімфоцитів. Ця взаємодія виявляється продукцією та секрецією цитокінів, посилюючих процеси проліферації й диференціювання Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів [50, 51, 52, 53].

При цьому на мембрані активованого Т-лімфоциту експресуються рецептори для ІЛ-2 (CD25+). Зв'язування ІЛ-2 з його рецептором призначене для активації клітинного циклу і проліферації Т-клітин. ІЛ-2 стимулює субпопуляцію Т-лімфоцитів - Тх1 у відповідь на антигенну стимуляцію, розвиток цитотоксичної активності НК-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і дозрівання В-лімфоцитів.

Значення цитокінів у перебігу та наслідках вірусних гепатитів відмічено в дослідженнях ряду авторів [54, 55, 56, 57 34, 35, 36, 37]. При цьому формування імунної відповіді за гуморальним типом, з яким пов'язують певні механізми хронізації, при вірусному гепатиті С при домінуючому впливі Тх2, чому відповідає певний тип цитокінів. Переважання реакцій гуморальної ланки імунітету, які на відміну від клітинно-опосередкованих реакцій імунітету, приводять не до елімінації інфікованих вірусом клітин, а до тривалого співіснування вірусу в організмі та до хронізації процесу [58, 59].

Дослідженнями останніх років встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, чинники росту та інші цитокіни виконують важливу роль в регуляції апоптозу клітин імунної системи [22, 60, 61]. При вірусному гепатиті з апоптозом пов'язують основні механізми видалення інфікованих і пошкоджених вірусом клітин. [62, 23].

Імунна реакція на антигени вірусу, здійснювана Т-лімфоцитами, розглядається як основна причина апоптозу. Встановлено, що регулюючі системи росту й гибелі клітин здійснюють свою роботу шляхом вироблення високоспецифічних лігандів і реалізується шляхом ліганд -

рецепторної взаємодії. При цьому клітина відповідає лише на той сигнал, для якого у неї є рецептор. Набір рецепторів може змінюватися в процесі розвитку й диференціювання [24, 20, 23].

Розвиток апоптозу за участю Т-лімфоцитів пов'язаний з їх дією на Fas – рецептори, що належать до сімейства рецепторів для чинника некрозу пухлин. Встановлено, що на НК-клітинах печінці експресовано багато Fas – ліганду. Приєднання ліганду до Fas – рецептору на гепатоцитах веде до апоптозу клітини-мішені. Апоптоз, опосередкований Fas – системою, розглядається як один з основних механізмів пошкодження гепатоцитів при HCV – інфекції [9].

Цитоплазматичні зв'язки рецептору забезпечують проведення сигналу всередину клітини, що викликає певні зміни внутрішньоклітинного метаболізму. Як відмічають Р.М. Хайтов зі співавторами, комплементарна взаємодія між молекулами розчинних речовин, які синтезують і секретують клітини та молекули на мембрані інших клітин (рецептори) є результатом встановлення хімічних зв'язків 4х типів: іонні, водневі, гідрофобні, ван-дер-ваальсові [34].

Останніми роками вивчаються нові механізми передачі сигналу в клітинах, не пов'язані з поверхневими рецепторами клітини. Одним з таких механізмів є міжклітинна сигналізація за участю оксиду азоту. Оксид азоту може вироблятися в більшості клітин організму, проте функції цієї молекули виявляються в трьох категоріях клітин: ендотеліальні клітини; в центральній нервовій системі – передача сигналу між нейронами; в клітинах імунної системи – участь в клітинно-опосередкованій імунній відповіді [31].

Цитокіни, такі як γ -ІФН, чинник некрозу пухлин, ІЛ-1 можуть стимулювати синтез великих кількостей оксиду азоту протягом тривалого періоду. На початку збільшення утворення оксид азоту надає виражену позитивну дію на імунну систему, клітинну секрецію та ділення. Тривале виробництво оксиду азоту може приводити до значних порушень передачі

сигналу унаслідок стимуляції гуанілатциклази [63, 64].

Оксид азоту впливає на процеси фосфорілування білків під дією кіназ, тому точками прикладення його дії є білки іонних каналів, ферменти, рецептори й чинники транскрипції. У ряді досліджень показано певне значення оксиду азоту в пошкодженні гепатоцитів при хронічному гепатиті В і С [65, 66, 67].

Субпопуляція нормальних кілерів (NK-клітини) є найважливішим чинником комплексу міжклітинних взаємодій у протівірусному захисті.

Ефекторні функції NK-клітин – цитотоксичність (відносно клітин-мішеней) та продукція цитокінів (γ -ІФН, ФНП, ІЛ-5, ІЛ-8). NK-клітини опосередкують цілий ряд регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одними з основних джерел інтерферону [68, 69, 70, 71].

На мембрані NK-клітин відсутній Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор, але є рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів, що дозволяє NK-клітинам розпізнавати клітину-мішень. Результатом такого розпізнавання є антитілозалежний клітинно-опосередкований цитоліз інфікованих клітин [53, 69]. NK-клітини експресують на своїй поверхні рецептори до інтерферону та ІЛ-2. Активація NK-клітин вносить певний внесок у відхилення імунної відповіді в бік Th1 та розвитку його за клітинним типом [34].

Відомо, що NK-клітини приймають активну участь практично у всіх реакціях імунної системи – в регуляції процесів проліферації, диференціювання, в лізисі бактерій і внутрішньоклітинних паразитів.

До чинників, що активують активність NK-клітин, відноситься більшість цитокінів. З другого боку, активовані натуральні кілери також починають синтезувати велике число цитокінів, впливаючи на ці індуктори. Важлива роль відводиться NK-клітинам в супресії або активації В-лімфоцитів, в індукції супресорної активності Т-лімфоцитів [72, 73].

Реалізація функцій NK-клітин у відношенні до клітин-мішеней обумовлена експресією на їх поверхні антигену CD16+. В дослідженнях

ряду авторів помічено зменшення відсотка клітин, експресуючих молекули CD16+ у хворих на ХГС [74, 75, 29, 76, 9].

Зниження кількості CD16+-лімфоцитів у хворих на ХГС найбільш виражено за наявності в сироватці крові маркерів реплікації вірусу аHCVcor IgM, РНК HCV. При цьому зниження відносного та абсолютного вмісту CD16+-лімфоцитів у хворих на ХГС пов'язано з низьким вмістом в крові ІЛ-2 [77]. Зниження експресії CD16+ у хворих на ХГС зв'язано, можливо, з порушенням механізмів активації НК-клітин імунорегуляторними цитокінами [9].

Складний комплекс міжмолекулярних і міжклітинних взаємозв'язків багато в чому визначає розвиток імунної відповіді при гепатиті С.

У дослідженнях ряду авторів показано, що білкові продукти вірусного походження впливають на ключові ланки імунної відповіді: представлення антигену, передача зовнішніх і внутрішньоклітинних сигналів, здібність клітин до апоптозу. При цьому дія вірусних чинників, у тому числі й HCV, має схожість з дією цитокінів і їх рецепторів [78, 79, 80, 81].

Однією з причин феномена персистенції HCV є висока варіабельність вірусу – постійна мінливість його антигенної структури. На даний час розрізняють 6 основних генотипів HCV і близько 70 підтипів, при цьому відмінність в послідовності нуклеотидів складає близько 30%. Формування у одного хворого множини антигенних варіантів (квазівидів), що постійно змінюються, знижує ефективність імунологічного розпізнавання Т-клітинами антигену на антиген-презентуючих клітинах [10, 82].

Імуотропні властивості HCV сприяють високому ступеню адаптації HCV до дії системи імунного захисту. Вплив HCV на баланс Тх1 і Тх2, характер імунної відповіді, пригнічення механізмів апоптозу сприяє тривалій персистенції HCV в організмі людини [83, 9, 84, 85].

Одержані результати багатьох досліджень підтверджують наявність

істотних порушень показників, що характеризують клітинну ланку імунітету у хворих на ХГС. При цьому помічено порушення як кількісного, так і якісного складу Т-клітин [9, 12, 13].

При вивченні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах крові у хворих ХГС виявлена низька експресія CD3+ - загального маркера популяції Т-лімфоцитів, CD4+ клітин – Т-хелперів, зниження імунорегуляторного індексу - CD4+ / CD8+ [86, 13, 87, 88].

У відповідь реакція ефektorних клітин – Т-хелперів (CD4+ лімфоцитів) значною мірою визначає подальшу форму імунної відповіді: клітинну або гуморальну [11, 89, 90].

Крім того, у формуванні хронічного процесу значну роль виконують генетичні особливості організму. Специфічність HLA-фенотипу багато в чому визначає рівень імунної відповіді й клініку захворювання [76, 91].

Встановлено, що у хворих на ХГС, носіїв HLA-B35, помічається виражена Т-лімфоцитопенія, зниження Т-хелперів (CD4+), імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), що призведе до порушення кооперації імунокомпетентних клітин і сприяє активній реплікації HCV вірусу [86, 87].

Як основні механізми пошкодження печінки при HCV-інфекції розглядаються пряма цитотоксична дія та імуноопосередковане пошкодження гепатоцитів, а також реплікація вірусу в системі мононуклеарних фагоцитів [10, 85, 92].

Феномен позапечінкової реплікації при ХГС може істотно впливати на функціональну активність імунокомпетентних клітин.

Встановлено, що в 78,9% випадків ХГС вірусна РНК виявляється в мононуклеарних клітинах периферичної крові. Наявність вірусної РНК у мононуклеарних клітинах супроводжується пригніченням клітинного імунітету (зниження відносної кількості CD3+ і CD4+-Т-клітин), та мітогенної реактивності Т-лімфоцитів. Проте, зниження проліферативної активності Т-клітин не пов'язано з підвищенням апоптозу лімфоцитів, а

певною мірою обумовлено зміною окислювально-відновного балансу в мононуклеарних клітинах [10].

На думку багатьох дослідників, одним з вирішальних чинників хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерферогенезу [93, 94,15].

Інтерферони виконують найважливішу регуляторну роль в збереженні імунного гомеостазу. Інтерферони мають широкий спектр біологічної активності: противірусна, антипроліферативна, імуномодулююча, протизапальна та антибактеріальна дія. Препарати інтерферонів (α , β , γ) також впливають на активність мононуклеарних фагоцитів [50, 93, 15].

Одним з найважливіших біологічних ефектів інтерферонів є імуномодулюючий ефект. Встановлено, що він опосередкує наступними механізмами: посилення експресії антигенів гістосумісності класів I та II; регуляція чутливості до цитокінів; активація цитотоксичних ефекторних клітин.

Дія інтерферону на імунокомпетентні клітини включає їх активацію й вплив на диференціювання, модуляцію клітинних функцій та рецепторний апарат клітин імунної системи. З другого боку, інтерферон впливає на чутливість клітин-мішеней до дії клітин-ефекторів імунної відповіді (цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги, НК-клітини).

Інтерферон має широкий спектр імунологічної активності: стимулює фагоцитоз, активність НК-клітин, продукцію цитокінів. γ -ІФН є інгібітором супресивних властивостей Т-лімфоцитів.

α -ІФН і β -ІФН мають один загальний рецептор. Після зв'язування із специфічним рецептором клітинної мембрани γ -ІФН індукує синтез функціональних білків, зокрема, олігоаденілатсинтетази, яка активує ендорібонуклеазу, руйнує РНК вірусів, пригнічуючи їх реплікацію. Крім того, γ -ІФН підвищує активність протеїнкінази, внаслідок чого зменшується синтез білку й, отже, утворення нових вірусних частинок.

Найвищі показники α -ІФН та ІЛ-4 відмічалися у хворих із слабкою інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією, лобулярним некрозом, незначним фіброзом [14].

За даними В.В. Макашової із співавторами [95], у хворих на ХГС відмічається глибоке пригнічення інтерферогенезу та дисбаланс Т-клітинної ланки імунітету. При цьому інтерфероновий статус у хворих на ХГС характеризувався значно зниженою здібністю до продукції α -ІФН (82% випадків) та γ -ІФН (77% обстежених хворих).

Таким чином, Т-клітинний імунітет і система інтерферону грає провідну роль в патогенезі хронічного гепатиту С. Дисбаланс Т-системи імунітету та пригнічення інтерферогенезу багато в чому визначає перебіг і наслідки захворювання. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку диференціювання CD4⁺-лімфоцитів, яке регулюється цитокінами.

Одержані останніми роками дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи у визначенні прогностично значних показників імунітету та можливостей їх корекції.

Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісному зв'язку з біохімічними процесами, що відбуваються на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії.

Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи до можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів з імуномодулюючою та інтерфероностимулюючою дією.

2. Сучасні аспекти противірусної та патогенетичної терапії вірусних гепатитів

Наукові досягнення останніх років в галузі імунології, молекулярної біології, вірусології дозволили більш глибоко та детально вивчити

патогенез вірусних гепатитів, удосконалити методи діагностики, розширили напрямки можливих терапевтичних способів лікування хворих як на гострі, так і на хронічні гепатити.

Раціональне лікування хворих на вірусні гепатити направлено на відновлення гомеостазу організму й включає комплексну дію на різні ланки патогенезу вірусних гепатитів: порушення імуногенезу, інтерферогенезу, метаболізму, зокрема, процесів перекисного окислення ліпідів. Крім того, патогенетична терапія у хворих на хронічні гепатити проводиться з урахуванням характеру позапечінкових проявів, аутоімунних реакцій, супутніх захворювань.

Основними задачами терапії вірусних гепатитів є проведення етіотропної противірусної терапії, а також індивідуальної патогенетичної терапії залежно від клінічної фази хвороби.

На даний час проводяться теоретичні та клінічні дослідження наступних груп препаратів: ІФН, противірусні засоби (аналоги нуклеозидів), індуктори ІФН, імуномодулятори, блокатори коду вірусів, препарати, які діють на молекулярному рівні та забезпечують повне гальмування реплікації вірусу та експресії гену (стратегічний напрям терапії, що має великі перспективи в майбутньому).

Найбільше значення в терапії хронічних вірусних гепатитів мають етіотропні препарати, основним з яких є інтерферон. Призначення інтерферону та інших противірусних препаратів доцільне тільки при активній реплікації вірусу [96, 1, 97, 98].

На даний час кращими противірусними засобами вважають рекомбінантні препарати, одержані методом генної інженерії: інтрон А ($\alpha 2\text{в}$), реалдірон ($\alpha 2\text{в}$), роферон ($\alpha 2\text{а}$), реаферон ($\alpha 2\text{а}$), віферон ($\alpha 2\text{а}$), лаферон ($\alpha 2\text{а}$).

Проте, ефективність монотерапії препаратами інтерферону виявилася невисокою. Наявність значної кількості ІФН-резистентних осіб, висока частота рецидивів явилися причиною триваючих пошуків

комбінованої терапії ІФН з іншими противірусними засобами [99, 100, 101, 102, 103]. В числі перших противірусних препаратів для лікування хронічної HBV-інфекції використовувалися арабінозид - нуклеотид А (АРА-А), арабінозид - нуклеотид АМР (АРА-АМР), амфотеріцин В, віразол, алпізарін. Вживання цих противірусних препаратів в лікуванні вірусних гепатитів не надає достатньої терапевтичної ефективності, не забезпечує повної елімінації вірусних антигенів, викликає ряд побічних дій. Комбінація АРА-АМР і α - інтерфероном не призвела до істотних змін результатів лікування [104, 105, 106, 107].

На даний час в лікуванні хронічного вірусного гепатиту В використовуються антивірусні агенти – група засобів, що проявляють свою дію відносно геному вірусів гепатиту – аналоги нуклеозидів: ламівудін (зеффікс), фамцикловір (фамвір), аденовір (діпівоксил), ганцикловір, лобукавір.

Ламівудін (зеффікс) – пероральний аналог цитозіну, який фосфорилується до тріфосфату, має здатність вбудовуватися в ланцюг ДНК вірусу, викликаючи її переривання як при зворотній транскрипції першої, так і синтезу другого ланцюга ДНК.

Доведена ефективність монотерапії ламівудіном в лікуванні хронічної HBV-інфекції при тривалості курсу лікування 12 місяців. До моменту закінчення курсу лікування у 60-70% хворих відмічалось зникнення HBV DNA з сироватки крові, нормалізація АлАТ і зниження некротично-запальної активності печінки [108, 109, 110]. Ефективність ламівудіну відносно HCV-інфекції не доведена.

Фамцикловір (фамвір) – аналог гуанозіну. В печінці фамцикловір перетворюється на активне з'єднання – пенцикловір, який фосфорилується до тріфосфату та приводить до швидкого переривання або дестабілізації обох ланцюгів ДНК. Результати клінічних досліджень свідчать про добре перенесення препарату й можливості його використання в лікуванні хворих з цирозом печінки та при рецидиві хронічного гепатиту В [111].

Адефовір (діпіквосил) – аналог аденозінмонофосфату, здатний інгібувати зворотну транскриптазу та активність ДНК-полімерази. Препарат має виражену противірусну активність широкого спектру дії проти HBV, HIV, вірусу простого герпесу. Встановлена здатність препарату пригнічувати вірусну реплікацію в позапечінкових осередках [112].

Вживання ганцикловіру протягом 8 тижнів призводить до зниження рівня циркулюючої HBV DNA близько у 80% хворих, проте, стійкий позитивний ефект спостерігається рідко [113].

Згідно сучасним стандартам, противірусна терапія ХГС повинна включати дві основні групи препаратів – інтерферони та синтетичні аналоги нуклеозидів (рибавірін) [114, 115, 116, 117, 118, 119].

Рибавірін (рибаміділ, ребетол, копегус) – аналог гуанозіну, *in vitro* має широкий спектр активності проти ДНК і РНК - вірусів, включаючи віруси сімейства *Flaviviridae*. Рибавірін пригнічує інозінмонофосфатдегідрогеназу (ІМФ), що приводить до вираженого зниження рівня внутришньоклітинного гуанозінтрифосфату, інгібування синтезу вірусної РНК та вірусспецифічних білків. Рибавірін селективно пригнічує синтез вірусної РНК, не втручаючись у синтез РНК в нормально функціонуючих клітинах, що забезпечує зниження вірусного навантаження. [120, 121, 122].

При HCV-інфекції рибавірін ефективний тільки в комбінації з α -ІФН. Згідно рекомендаціям конференції Європейської асоціації з вивчення печінки (1999) хворим з вперше встановленим діагнозом ХГС призначають комбінацію α -ІФН з рибавіріном: при генотипах 2 і 3 – протягом 6 місяців, при генотипі 1 і низькому рівні віремії – протягом 6 місяців, при генотипі 1 і високому рівні віремії – протягом 12 місяців.

При комбінованому лікуванні α -ІФН і рибавіріном стійкий позитивний ефект спостерігається в 40-60% випадків [123, 124].

Вивчається ефективність нового противірусного препарату

протефлазиду в комплексній терапії вірусних гепатитів, саме ХГС. Протефлазид – препарат рослинного походження, містить виділені з диких злаків флавоноїдоподібні речовини у формі глікозидів. Механізм протівірусної дії препарату повністю не вивчений. Препарат має антиоксидантну дію, значно знижуючи активність процесів перекисного окислення ліпідів [125]. Відмічений позитивний вплив протефлазиду на білковосинтетичну функцію печінки, а також зниження запального та аутоімунних процесів у хворих на хронічний гепатит С [126].

У даний час вивчається ряд нових напрямків вживання протівірусних агентів, наприклад, їх селективна дія на печінку. Досліджена кон'югація АРА-АМФ з лактозамінірованим людським сироватковим альбуміном, виготовленим з ліпосом, що містять фосфатиділдеоксинуклеотиди або ламівудін. Кон'югація протівірусних агентів в ліганди, які захоплюються печінкою, дозволяють зменшити дози й побічні дії цих препаратів [112].

Транскрипція й трансляція HBV ДНК та HCV РНК може бути перервані «безглуздими» молекулами або рибозімами, які комплементарні матрицям ДНК або РНК. Ефективність «безглуздох» олігонуклеотидів вивчена в експерименті на тваринах.

Як патогенетичний засіб різних клінічних форм хронічних гепатитів В і С доцільне призначення урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК). В дослідженнях останніх років, окрім основної та давно відомої холеретичної дії, встановлені й інші ефекти УДХК: гепатопротекторний, антиоксидантний, імуномодулюючий, антиапоптичний [127, 128].

Призначення УДХК хворим хронічним гепатитом В+С у стадії клініко-біохімічного загострення призводить до швидшого зникнення холестатичного синдрому, скороченню термінів лікування, частішої елімінації вірусу гепатиту В, на фоні триваючої реплікативної активності вірусу гепатиту С [129].

УДХК не має протівірусної дії, тому у хворих на ХГС вона може

бути використана тільки в комбінації з α -інтерфероном. Препарати жовчних кислот урсофальк, хенофальк, таурофальк призначаються протягом всього курсу інтерферонотерапії. Вживання УДХК в поєднанні з α -інтерфероном потенціює терапевтичний ефект останнього відносно розвитку стійкої біохімічної відповіді, зменшення частоти рецидивів після закінчення лікування, а також знижує частоту побічних дій інтерферонотерапії [130, 131, 132, 133].

Протягом фази інтеграції, особливе значення має наявність синдрому цитолізу, супутніх патологічних чинників (лікарське, токсичне, алкогольне ураження печінки) доцільне призначення гепатопротекторів з класу рослинних біофлавоноїдів. Біофлавоноїди мають мембранно-стабілізуючі, антиоксидантні, анаболічні, антитоксичні властивості. При вірусних гепатитах використовуються такі препарати, як кварцетін, конвафлавін, карсил, легалон, силибор, гепабене, гепарсил та інші.

Легалон і його головний ізомер силібінін дають три біологічні ефекти: мембранний, антиоксидантний і метаболічний. Силібінін має стабілізуючу дію на мембрани клітин печінки, здатний уловлювати вільні радикали та переривати цикл перекисного окислення ліпідів, зберігати відновлені форми глутатіона. Легалон уловлює вільні радикали та зменшує вироблення ацетальдегіду [134, 135].

Як відзначає Є.В. Нікітін [136], в комплексну терапію хворих на ХВГ доцільно включати препарати з антиоксидантним механізмом дії. Такі препарати як флаванобол, гептрал, карсил, гепабене, 10% відвар астрагала шерстістоцвіткового та інші, регулюють метаболічні процеси в клітинах печінки, реакції вільнорадикального окислення, захищають клітинні мембрани від руйнуючої дії надмірної концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Флаванобол – вітчизняний антиоксидант рослинного походження. До складу препарату входить очищений комплекс ізофлавоноїдів, виділених з коріння стальнику пігментного (*ononis arvensis* L). Призначення

флаваноболу хворим на хронічний вірусний гепатит В сприяло нормалізації функції редокс-системи глутатіону, зниженню вмісту в крові продуктів ПОЛ, що клінічно виявилось скороченням тривалості жовтяничного періоду, симптомів інтоксикації, зниженням активності АлАТ, АсАТ [137, 138].

Перспективним є використання гепатопротекторів, основу яких складають аналоги амінокислот (аргініну, орнітину, метіоніну). Аргінін частіше комбінується з холекінетиками або холеретиками, нуклеотидами, вітамінами. Такі препарати покращують метаболічні процеси в печінці, а також впливають на процеси жовчоутворення та жовчовиділення. Останнім часом широко використовується амінокислотний гепатопротектор адеметіонін (гептрал) [112, 134].

В лікуванні хворих на хронічні гепатити використовуються і гепатопротектори з групи есенціальних фосфоліпідів. Есенціальні фосфоліпіди складають структурно-функціональну основу клітинних мембран. Відомо, що всі обмінні процеси в гепатоциті пов'язані з мембранними системами, функціонування яких багато в чому залежить від цілісності фосфоліпідних структур. Головний компонент есенціальних фосфоліпідів – 1,2 ділінолеоліл-фосфатиділхолін відрізняється від звичайних фосфоліпідів наявністю додаткової молекули лінольової кислоти, що дозволяє йому заповнювати дефекти мембрани, збільшуючи її гнучкість. В експериментальних і клінічних дослідженнях відмічені репаративні властивості есенціальних фосфоліпідів при пошкодженні печінки різної етіології, їх антиоксидантна та антифібротична дія [139, 140].

Проте, однієї з морфологічних особливостей хронічного гепатиту С є зміни в жовчних каналцях, що у деяких хворих призводить до явищ холестазу. Цей факт викликає необхідність обережнішого призначення есенціальних фосфоліпідів. Вдосконалення гепатопротекторних засобів привело до отримання нових вітчизняних есенціальних фосфоліпідів в

ліпосомальній формі (ліпін, ліолів). Ліолів містить в ліпосомальній формі дві субстанції – ліпін і антраль.

Одержані дані при вивченні ефективності нових есенціальних фосфоліпідів в лікуванні хворих на ХГС показали, що препарати покращують транспортні процеси в гепатоцитах, м'яко стимулюють жовчосекреторні процеси [141].

У терапію хворих на вірусні гепатити доцільно включати ентеросорбенти з метою корекції біохімічного гомеостазу. Найчастіше використовуються препарати вуглецевого та кремнійорганічного ряду (ентеросгель, силікагель, силлард П). Ентеросорбенти сприяють детоксикації, що створює можливість для ефективного використання гепатопротекторів і імунотропних засобів [4].

Певне місце в патогенетичній терапії вірусних гепатитів займають ферментні препарати: панзинорм-форте, мезим-форте, трифермент, панкурмен. Призначення цих препаратів показано при супутніх захворюваннях підшлункової залози, яка часто залучається до патологічного процесу при хронічних гепатитах.

У хворих на хронічні гепатити необхідно враховувати функціональний стан мікрофлори кишечника. За наявності ознак дисбактеріозу найефективнішими є комбіновані лікарські складки: харчові волокна з адсорбованими на них лакто-і біфідобактеріями (трисан), харчові волокна з лакто- і біфідобактеріями та антиоксиданти природного походження, що містять селен [136].

1.3. Інтерферотерапія і інтерфероногени.

На даний час відомо, що інтерферони відносяться до сімейства регуляторних цитокінів. Це група низькомолекулярних пептидів, що мають ряд біологічних ефектів: протівірусним, антипроліферативний, імуномодулюючий і антибактеріальний.

Виділяють 2 типи ІФН: I тип (α -ІФН і β -ІФН) має, в основному, протівірусні властивості; II тип (γ -ІФН) – імуномодулюючу активність.

Патогенетичним обґрунтуванням використання інтерферонотерапії у хворих на хронічний гепатит С є функціональна недостатність системи інтерферону, низька здатність вірусу гепатиту С індукувати інтерфероногенез, а також розвиток комбінованого імунодефіциту зі зниженням цитотоксичності NK-клітин [134].

Основним препаратом, ефективність якого доведена в лікуванні гепатиту С, є α -інтерферон. На підставі численних міжнародних досліджень доведено, що препарат має протівірусну й імуномодулюючу активність.

Протівірусний механізм дії α - інтерферону пояснюється індукцією олігоаденілатсинтетази та протеїнкінази. Олігоаденілатсинтетаза активує ендорібонуклеазу, яка руйнує ДНК і (або) РНК вірусів, пригнічуючи їх реплікацію. Індукція протеїнкінази веде до зниження синтезу білку й, отже, до зменшення утворення нових вірусних частинок [142, 108].

Імуномодулююча дія α - інтерферону опосередкована через індукцію протеїнів головного комплексу гистосумісності I класу, які виконують важливу роль в посиленні розпізнавання інфікованих вірусом клітин цитотоксичними Т-клітинами. Крім того, α - інтерферон активує клітинний імунітет (NK-клітини, макрофаги), що також приводить до руйнування інфікованих вірусом клітин [18, 53].

Препарати α - інтерферону підрозділяються на натуральні та рекомбінантні.

До натуральних відносяться веллферон і людський лімфоцитарний ІФН. Натуральні інтерферони містять всі субтипи інтерферону. Лікування цими препаратами не супроводжується утворенням антитіл.

β -ІФН також підрозділяється на натуральний (ферон, фрон) і рекомбінантний (бета-фрон, авонекс, ребіф). β -ІФН одержав меншу поширеність унаслідок його обмеженої ефективності. Вживання γ -ІФН (імукин, актіmun) з α -ІФН і β -ІФН або з кожним з них окремо не приводить до посилення протівірусного ефекту та супроводжується розвитком

додаткових побічних ефектів.

До рекомбінантних інтерферонів відносяться препарати, що одержані методом генної інженерії: роферон- α -2а (Швейцарія), віаферон- α -2а, інтрон А- α -2в (США), реальдірон- α -2в (Литва), реаферон- α -2в (Росія), а також препарат вітчизняного виробництва лаферон- α -2в [112].

При хронічних гепатитах показанням для призначення інтерферонів є активна реплікація вірусу. При цьому необхідно враховувати цілий ряд чинників, що впливають на отримання позитивного результату лікування: рівень АлАТ, низький титр HCV РНК, генотипи HCV та інші [134].

У численних клінічних дослідженнях була оцінена ефективність різних доз і режимів введення α -інтерферону. Оптимальна доза монотерапії рофероном складає 3 млн. МЕ 3 рази на тиждень протягом 3-х місяців; оптимальна тривалість курсу 12 місяців. Первинна ремісія спостерігалася у 71,7% хворих, рецидиви захворювання (повторний підйом АлАТ в час або найближчими місяцями після лікування) відмічалася у 36,9% пацієнтів. Через півроку після закінчення курсу лікування активність АлАТ залишалася нормальною тільки у 32,4% хворих. Крім того, у хворих, що одержували роферон, спостерігалася значна кількість побічних реакцій [143, 144].

За даними С.Н. Сорінсона, сприятлива реакція на введення інтрона спостерігалася у 70% пацієнтів по закінченню 6-8 місячного курсу лікування [145]. Проте, у віддаленому періоді вона збереглася тільки у 30% хворих (стійкий ефект), у 40% зареєстрований рецидив (транзиторний ефект). Такі результати лікування далекі від бажаних, а вживання інтрона А в клінічній практиці зважаючи на його високу ціну в Україні обмежено.

Вітчизняний препарат інтерферона- α -2в – лаферон розроблений в Інституті молекулярної біології і генетики Національної академії наук і Академії медичних наук України. В результаті лікування хворих на хронічний гепатит С лафероном спостерігалася позитивна динаміка клінічних проявів гепатиту та активності трансаміназ, нормалізація обміну

білірубіну та інших біохімічних показників, виражене зниження титру специфічних а-HCV Ig (G+M) і а-HCV IgM [146, 147, 148].

Дані численних досліджень показали невисоку ефективність монотерапії хворих на хронічний гепатит С рекомбінантними інтерферонами. Позитивний ефект на терапію α - інтерфероном спостерігався до моменту закінчення лікування у 60-70% хворих з генотипом 2 і 3 і у 30% хворих з генотипом 1 [149].

Лікування хворих α - інтерфероном супроводжується рядом побічних реакцій (грипоподібний синдром, анорексія, втрата ваги, міелосупресивна дія). Крім того, α - інтерферон може впливати на емоційний статус хворих, викликаючи дратівливість, депресію або тривожний стан, індукувати вироблення різних аутоантитіл (наприклад, до щитовидної залози). В деяких випадках при інтерферонотерапії можливий розвиток прихованого аутоімунного гепатиту.

У зв'язку з недостатністю монотерапії α - інтерфероном проведені дослідження ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С α - інтерфероном в поєднанні з іншими препаратами.

Останніми роками «золотим стандартом» лікування хворих на хронічний гепатит С стала комбінована терапія звичайними рекомбінантними або пегільованими α - інтерферонами з рібавіріном (ребетолом). Комбінована терапія інтроном А з рібавіріном у хворих на ХГС дозволяє підвищити ефективність противірусної терапії, зменшує частоту рецидивів після закінчення лікування. При комбінованому лікуванні стійка позитивна відповідь спостерігається в 40-60% випадків [150, 151, 120, 152, 124, 153, 154].

Ефективність комбінованої терапії відмічається також у осіб з генотипом 1. Так, комбінація α -інтерферон + рібавірін в 2-3 рази більш ефективна у хворих з хронічним гепатитом С з генотипом 1 в порівнянні з монотерапією α - інтерфероном. Стабільний ефект після 48-тижневого курсу лікування спостерігався в 25-30% випадків [155, 156]. Проведені

дослідження через 1 рік після комбінованої терапії інтроном А + рібавірін показали, що нормальні показники активності АлАТ, відсутність HCV РНК спостерігалася у 66,7% хворих [157].

Для поліпшення ефективності α - інтерферону використовувалася його пегільована форма, в основі якої лежить приєднання до молекули α -інтерферону поліетіленгліколя. На даний час синтезовано 2 форми пегільованого ІФН: пегасис- α -2а (Швейцарія) і пегінтрон- α -2в. Пегільований інтерферон характеризується зниженням системного кліренсу і приблизно 10-кратним збільшенням періоду напіврозпаду порівняно зі звичайним α - інтерфероном, що дозволяє вводити його 1 раз на тиждень, підтримуючи постійну концентрацію в крові. Пегільована молекула α - інтерферону більш стійка до дії руйнуючих ферментів, що обумовлюють її підвищену біологічну активність і меншу імуногенність [112, 122, 158].

Результати дослідження ефективності препарату у хворих на хронічний гепатит С показали, що до моменту закінчення лікування (48й тиждень) вірусологічна відповідь на фоні лікування пегасисом склала 69% і лише 28% при лікуванні стандартним α -інтерфероном (роферон). Стійка нормалізація АлАТ спостерігалася у 45% хворих, що одержували пегасис і 25% пацієнтів при лікуванні рофероном А [158, 159, 160].

Позитивні результати, одержані при використанні комбінації пегасису з рібавіріном. Стійкий вірусологічний ефект (46%) встановлений у хворих з генотипом 1 при використанні даної комбінації і лише у 37% - в групі хворих, що одержували α -2в – інтерферон + рібавірін [161]. Побічні дії пегасиса такі ж, як у α -інтерферону.

Результати проведених досліджень показали, що ефективність монотерапії α -2в – пегінтроном у хворих на хронічний гепатит С складає 39% [96, 162, 163, 164].

У роботах ряду дослідників наводяться дані про ефективність комбінованої терапії хронічного гепатиту С із застосуванням генно-

інженерного аналогу ендogenous цитокіну – інтерлейкіни -2 людини – рондолейкіну [162, 163, 164].

Лікування хворих на хронічний гепатит С рондолейкіном приводить до активації клітинної ланки імунітету. Ефективність 2-х місячного курсу терапії рондолейкіном через 1 рік після лікування складала 80%.

Проте, у хворих з 1в генотипом ефекту від терапії рондолейкіном не відмічалось. При виявленні 1в генотипу HCV рекомендується комбінована терапія противірусними й імунотропними препаратами [165].

Таким чином, інтерферони мають противірусні й імуномодулюючі властивості, що дає підставу для їх використання в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С.

Ефективність загальноприйнятих схем лікування інтерферонами невисока, особливо при хронічному гепатиті С генотип 1в. Розроблені нові методи лікування хронічного гепатиту С із застосуванням пегільованих інтерферонів мають високу вартість і мало доступні в практичній медицині. Комбінована терапія рекомбінантними інтерферонами та рібавіріном не завжди забезпечує повну й стійку відповідь. Крім того, лікування інтерферонами тривале і, нерідко, супроводжується побічними діями та рецидивами.

Альтернативним напрямком лікування хворих на хронічні вірусні гепатити є індукція активного синтезу інтерферону за допомогою препаратів індукторів ендogenous інтерферону.

У результаті численних досліджень встановлено, що інтерфероногени мають певні переваги перед рекомбінантними інтерферонами:

- індуктори інтерферону не мають антигенності;
- синтез ендogenous інтерферону не викликає гіперінтерферонемії, яка нерідко виникає при введенні рекомбінантних інтерферонів і супроводжується важкими побічними діями;
- важливою перевагою індукторів ендogenous інтерферону є тривала

циркуляція інтерферону на терапевтичному рівні при однократному введенні препарату;

- інтерферогени не викликають посилення аутоімунної відповіді організму;
- на відміну від рекомбінантних інтерферонів, що викликають поліклональну стимуляцію імунітетів, деякі інтерферогени індукують синтез інтерферону в певних популяціях клітин;
- індуктори ендogenous інтерферону викликають синтез інтерферонів I та II типів, тоді як найбільш широко вживані в даний час рекомбінантні інтерферони є препаратами α - інтерферону;
- інтерферогени мають імуномодулюючі властивості;
- індуктори ендogenous інтерферону поєднуються як з рекомбінантними інтерферонами, так і з іншими противірусними препаратами (рібавірін, ламівудін і інші);
- крім того, вартість інтерферогенів значно нижча, ніж рекомбінантних інтерферонів, що робить призначення цих препаратів раціональним і з економічної точки зору [166, 167, 168, 93, 169, 170].

Інтерферогени – це високо- і низькомолекулярні сполучення природного та синтетичного походження. До природних сполук відносять мегацин, кагоцел, ларіфан, рідостін. Деякі лікарські засоби не відносяться безпосередньо до інтерферогенів, але разом з основними фармакологічними ефектами можуть також проявляти інтерферогенну активність (дібазол, папаверін, трентал, амізон). До синтетичних сполук належать циклоферон, аміксин, полудан.

У комплексній терапії вірусних гепатитів відмічається ефективність таких інтерферогенів, як циклоферон, амізон, аміксин, ізопринозін.

Циклоферон (НТФФ «Полісан», Росія) – низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону, похідне 10-карбоксиметилена-9-актиданолу (акрідоноцтової кислоти) з N-метілглюкаміном. Основними біологічними ефектами є: індукція синтезу

α -, β - і γ - інтерферону; протівірусний і антибактеріальний ефекти; імуномодулюючий ефект (регуляція антитілоутворення, НК-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів). Вживання циклоферону не викликає побічних дій, поєднується з іншими видами терапії [167, 171, 172].

Доведена ефективність циклоферону в комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів [173, 174, 175, 176]. Призначення циклоферону сприяло зменшенню тривалості інтоксикації, астеновегетативного, диспепсичного синдромів, прискоренню нормалізації показників пігментного обміну, цитолітичного синдрому, а також зменшенню імунологічного дисбалансу. Аналіз віддалених результатів циклоферонотерапії (через 12 місяців після закінчення лікування) показав, що препарат має високий терапевтичний ефект [177].

Амізон – новий український препарат, відноситься до групи ненаркотичних анальгетиків. Має анальгезуючу, протизапальну, жарознижуючу, протівірусну та інтерфероногенну властивості [178, 179]. Відмічений широкий спектр клінічної ефективності амізону при вірусних і бактеріальних інфекціях [180].

Завдяки поєднанню інтерфероногенних і протівірусних властивостей, амізон був використаний в комплексній терапії гострих вірусних гепатитів, а в подальшому – хронічних. При вивченні порівняльної ефективності амізону та реаферону у хворих на хронічний гепатит В і С встановлено, що обидва препарати в рівній мірі сприяли позитивній клінічній динаміці, імунологічних і показників ПОЛ. Реаферон більшою мірою знижував вірусне навантаження (знижував титр РНК), проте, амізон легше переносився пацієнтами, відмічалася менша кількість побічних реакцій [181, 182, 183].

При пошуку нових індукторів інтерферону увагу дослідників привернули синтетичні похідні флуоренонів, які мають високу біологічну активність, широкі можливості для модифікації та низьку токсичність. Таким препаратом є тілорон. У фізико-хімічному інституті АН України ім.

О.В. Богатського синтезований аналог тілорону – аміксин.

Аміксин стимулює синтез в організмі інтерферонів I (α , β) і II (γ) типів. Основними клітинами, що продукують ІФН у відповідь на введення аміксину є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли та гранулоцити. Аміксин стимулює синтез ендogenous інтерферону з максимальною продукцією через 4-24 години, що забезпечує швидкий лікувальний і профілактичний ефект [184, 185, 186].

Найважливішою особливістю аміксину є його здатність стимулювати вироблення пізнього ІФН та підтримувати терапевтичні концентрації сироваткового ІФН в крові протягом довгого часу, що перешкоджає розвитку вірусної інфекції [187, 188, 189, 190].

Аміксин є модулятором імунної системи, стимулює гуморальну імунну відповідь, збільшуючи продукцію IgM і IgG, відновлює імунорегуляторний індекс, співвідношення високо- і низькоавідних антитіл, активує природні кілери (NK-клітини). Аміксин стимулює стовбурні клітини кісткового мозку, фагоцитарну функцію макрофагів і нейтрофілів [191, 192, 193, 194].

Аміксин має широкий спектр противірусної активності відносно ДНК і РНК вірусів, сприяє швидкій елімінації вірусів. В експерименті продемонстрована пряма противірусна дія аміксину на віруси грипу, гепатиту, герпесу та багато інших вірусів з 13 сімейств [187, 188].

Аміксин сумісний з іншими засобами лікування вірусних і бактеріальних захворювань, побічних реакцій майже не спостерігається. У результаті одержаних численних даних клінічної практики показана ефективність аміксину в терапії багатьох захворювань вірусної та бактеріальної етіології [195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202].

У групі хворих на грип і гострі респіраторні інфекції, що викликаються різними вірусами, відмічений позитивний вплив аміксину на динаміку клінічних проявів хвороби: скорочувався гарячковий період,

тривалість головного болю, швидше зникали катаральні явища [203, 204].

Встановлена висока профілактична ефективність аміксину. При аналізі захворюваності на респіраторні інфекції (на 1000 обстежених) встановлено її зниження в 3,4 рази в групі осіб, що одержували аміксин [205, 206].

У експерименті встановлено, що аміксин проникає через гематоенцефалічний бар'єр – це дозволило патогенетично обґрунтувати доцільність вживання аміксину в комплексній терапії хворих на ентеровірусні менінгіти [207].

У результаті проведених досліджень встановлено, що призначення аміксину хворим на ентеровірусні менінгіти сприяє зниженню виразності та тривалості гіпертензіоно-лікворного та менінгеального синдромів, інтоксикації, скороченню термінів санації ліквору та тривалості перебування хворих в стаціонарі. Крім того, у хворих, що одержували аміксин, рідше спостерігаються ускладнення ентеровірусних менінгітів [208, 199].

Вживання аміксину у хворих на гострі і хронічні гепатити викликає особливий інтерес як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

При використанні аміксину в комплексній терапії хворих на ВГА спостерігався більш легкий перебіг хвороби, помічена виразна позитивна динаміка трансаміназ, скорочення термінів порушення пігментного обміну, підвищення змісту сироваткового ІФН в порівнянні з гострим періодом хвороби [198].

Дослідження епідеміологічної ефективності аміксину показали доцільність вживання аміксину для профілактики ВГА. При цьому встановлено, що використання аміксину перспективне серед осіб з високим ризиком розвитку побічних ефектів від вживання вакцини та людського імуноглобуліну [209].

При вивченні ефективності аміксину у хворих із середньотяжким перебігом ВГВ встановлено достовірне поліпшення всіх клініко-

біохімічних показників у порівнянні з контрольною групою. Це дозволило рекомендувати аміксин для використання в клінічній практиці з метою пригнічення репродукції вірусу, відновлення клініко-біохімічних показників в гострому періоді гострого ВГВ, що сприяє запобіганню розвитку затяжного та хронічного перебігу хвороби [210, 211, 212].

Вживання аміксину у хворих на хронічний гепатит В дозволяє досягти стійкої тривалої ремісії, зменшення числа рецидивів. Після закінчення 12-16 місяців у поряд 85% хворих, що одержували аміксин, наступало клінічне одужання. Для повного клінічного одужання необхідно проводити 5-6 курсів лікування аміксином протягом року. При виявленні вірусів гепатиту в крові хворих після 6-го курсу лікування аміксином слід продовжити до 2х років [213, 214].

Відзначено, що у хворих на гострий вірусний гепатит С аміксин позитивно впливав на динаміку клінічних і біохімічних показників, стимулював продукцію ендogenousного інтерферону, мав імуномодулюючу дію на Т-систему імунітету [214, 198]

При хронічному гепатиті С таких досліджень небагато, не вивчені віддалені результати та залежність результатів лікування від генотипу вірусу гепатиту С. Вивчення питань міжклітинної взаємодії та рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих ХГС дозволить знайти оптимальні схеми лікування та підвищити ефективність терапії.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика обстежених хворих.

Під нашим наглядом знаходилося 160 хворих на ХГС (із слабкою та помірною активністю патологічного процесу). Обстежили 84 чоловіка та 76 жінок в віці від 18 до 65 років, що знаходилися під диспансерним наглядом в гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні.

Для порівняння клінічних проявів, біохімічних показників і

серологічних маркерів контрольну групу склали 60 хворих на хронічний гепатит С, що одержували базисну терапію. До початку дослідження хворі не отримували повних курсів стандартної протівірусної терапії препаратами інтерферону. У всіх хворих анамнестично та клінічно було виключено зловживання алкоголем або наркотичними препаратами, прийом гепатотоксичних препаратів, вплив токсичних речовин. Показники імунограми, рівень ІФН та його фракцій порівнювали з відповідними показниками 30 практично здорових осіб.

Розподіл обстежених хворих і осіб контрольної групи залежно від статі та віку представлений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих на ХГС і здорових осіб (донорів) за статтю та віком.

Вікові групи	Хворі на ХГС			Донори			Всього
	м	ж	всього	м	ж	всього	
< 19	5	5	10	4	1	5	15
20-29	23	11	34	3	2	5	39
30-39	22	22	44	2	3	5	49
40-49	21	19	40	4	1	5	45
50-59	10	10	20	3	2	5	25
60-69	3	9	12	1	4	5	17
Всього	84	76	160	17	13	30	190

Проведений статистичний аналіз одержаних даних істотної різниці між середніми показниками по основних параметрах імунограми та рівня інтерферону залежно від полу та віку в контрольній та дослідницькій групах не виявив. Вікові коливання досліджуваних показників були незначні, оскільки більша частина обстежених осіб були молодого та середнього віку.

При звертанні до гепатологічного центру у всіх хворих відмічалася слабкість, швидка стомлюваність, емоційна лабільність та інші прояви астеновегетативного синдрому, деякі хворі скаржилися на зниження апетиту, нудоту, біль в суглобах, відчуття тяжкості в правому підребер'ї, шкірне свербіння. В деяких хворих при обстеженні спостерігалася помірна

жовтяниця, гепато- і спленомегалія (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Клінічні прояви у хворих на ХГС.

Ознака	Кількість хворих,	%
Слабкість	160	100
Нездужання, підвищена стомлюваність	122	76,25
Пітливість	23	14,36
Порушення сну	25	15,63
Біль у суглобах	66	41,25
Зниження або відсутність апетиту	125	78,13
Шкірне свербіння	9	5,63
Нудота	65	40,63
Відчуття тяжкості в правому підребер'ї	138	86,25
Жовтяниця	18	11,25
Геморагічний синдром:		
– кровоточивість ясен	2	1,25%
– гематоми в місцях ін'єкцій	4	2,5%
– геморагічний висип на шкірі	3	1,88%
– носові та маткові кровотечі	3	1,88%
Гепатомегалія	148	92,5
Спленомегалія	72	45

У клінічній картині ХГС переважали ознаки астеничного та диспептичного синдромів (табл. 2.2). Слабкість – найчастіша скарга – спостерігалася у всіх хворих. У деяких хворих спостерігалася порушення сну: поверхневий нічний сон в поєднанні з сонливістю в денні часи (15,63%). У значної частини мало місце нездужання, підвищена стомлюваність (76,25%). У деяких хворих відмічалася пітливість (14,36%), шкірне свербіння (5,63%), біль у суглобах – 41,25%. На зниження або відсутність апетиту скаржилися 78,13% хворих, нудоту – 40,63%, відчуття тяжкості в правому підребер'ї – 86,25%. Прояви геморагічного синдрому спостерігалися у поодиноких хворих: кровоточивість ясен при чищенні зубів – у 1,25%, гематоми в місцях ін'єкцій – у 2,5%, геморагічний висип на шкірі – у 1,88%, носові та маткові кровотечі – у 1,82%.

Таким чином, астеновегетативний синдром спостерігався у всіх хворих (100%), диспепсичний – у 138 пацієнтів (86,25%), артралгічний – у

66 (41,25%). Жовтяниця спостерігалася рідко (11,25%), була слабо виражена та нетривала. У більшості хворих була виявлена гепатомегалія (92,5%), рідше – спленомегалія (45%).

Діагноз хронічного гепатиту та ступінь його активності встановлювали згідно сучасної міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994) (рис. 2.1) .

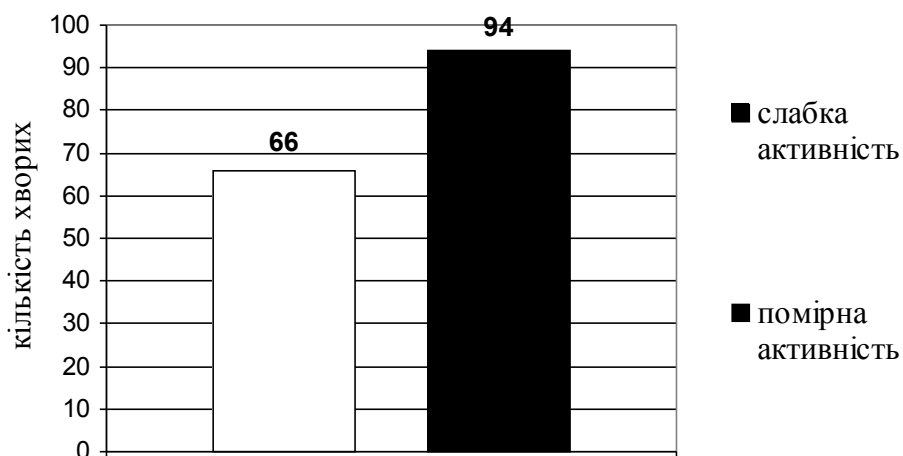


Рис. 2.1 Розподіл хворих в залежності від активності процесу.

Ступінь активності та виразність патологічного процесу встановлювали по наявності астеновегетативних та диспепсичних проявів, рівню підвищення активності АлАТ, ступеню виразності диспротеїнемії, значень тимолової проби, даних ультразвукового дослідження (Рис. 2.1).

Слабка 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, таким чином, встановлена помірна активність процесу.

У всіх хворих, разом з ретельним клінічним обстеженням, досліджували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, концентрацію загального білірубину в сироватці крові й його фракцій, активність АлАТ, концентрацію загального білку та його фракцій, протромбіновий індекс, лужну фосфатазу. Дослідження проводилися у загальноклінічній та біохімічній лабораторії Одеської міської клінічної лікарні. Визначення

загальноприйнятих біохімічних показників проводилося при звертанні хворих до гепатоцентру, через 3 місяці лікування, через 6 місяців лікування, після закінчення курсу лікування (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Біохімічні показники у хворих на ХГС до початку лікування ($M \pm m$).

Показники	Групи обстежених	
	1 група n = 66	2 група n = 94
Білірубін загальний, мкмоль / л	19,5±3,2*	21,2±1,4*
АлАТ, ммоль/л	2,03±0,3*	3,48±0,1*
Тимолова проба, од	2,7±0,48*	5,8±0,9*
Лужна фосфатаза, од / л	91,20±6,72	85,53±4,33
Загальний білок, г/л	74,12±0,72*	72,48±0,37*
Альбумін, г/л	43,74±0,66*	42,51±0,35*
Глобулін, г/л	30,38±0,18*	29,97±0,13*
Альбумін / глобуліновий індекс	1,44±0,02*	1,41±0,01*
Протромбіновий індекс	97,05±0,48*	97,29±0,37*

Примітка * – достовірність відмінностей в порівнянні із здоровими особами ($P < 0,05$).

Аналіз біохімічних показників у хворих на ХГС з різним ступенем активності процесу свідчить про те, що у більшості обстежених осіб (92%) рівень загального білірубину залишався в межах норми. У хворих з помірною активністю середній рівень загального білірубину склав $21,2 \pm 1,4$ мкмоль/л. У всіх хворих відмічалася збільшення 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 $5,8 \pm 0,9$ одиниць. У хворих 2 групи, у хворих 1 групи залишалася в межах норми. Вміст загального білку у хворих 1 групи склав $74,12 \pm 0,72$ г/л, у хворих 2ої групи – $72,48 \pm 0,37$ г/л. Вміст альбумінів у хворих 1 групи склав в середньому $43,74 \pm 0,66$ г/л, у хворих 2 групи – $42,51 \pm 0,35$ г/л, а глобулінів – $30,38 \pm 0,18$ г/л і $29,97 \pm 0,13$ г/л відповідно. Таким чином альбуміно-глобуліновий індекс у хворих 1 групи – $1,44 \pm 0,02$, у хворих 2 групи – $1,41 \pm 0,01$. Вміст лужної фосфатази залишався в межах

норми відповідно $91,20 \pm 6,72$ од/л і $85,53 \pm 4,33$ од/л у хворих 1 і 2 групи. Протромбіновий індекс у хворих 1 групи склав $97,05 \pm 0,48\%$, у хворих 2 групи – $97,29 \pm 0,37\%$.

Підтвердження етіології та встановлення фази захворювання здійснювали визначенням специфічних серологічних маркерів HCV (aHCV загальні, aHCV-IgM, aHCV IgG) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ДіаПрофМед». Молекулярно-біологічні дослідження включали визначення HCV RNA якісним методом з використанням полімеразної ланцюгової реакції (тест «Літех», Росія) (табл. 2.3). У частини хворих проводили визначення антитіл до неструктурних білків (aNCcor, aNS3, aNS4, aNS5) Дослідження проводилися у вірусологічній лабораторії Одеської міської клінічної лікарні.

Виявлення разом з маркерами гепатиту С маркерів гепатиту В, D, А було критерієм виключення хворого з дослідження.

Таблиця 2.3

Виявлення серологічних маркерів у хворих до початку лікування.

	Хворі на ХГС із слабкою активністю процесу n = 66	Хворі на ХГС з помірною активністю процесу n = 94
HCV РНК	66	94
IgM HCV	36	64
IgG HCV	66	94
Ig загальні HCV	66	94

До початку лікування у всіх хворих (100%) визначалися Ig загальні HCV та IgG HCV, а також підтверджувалася наявність HCV РНК. Наявність IgM HCV виявлялася у 36 хворих (54,55%) із слабкою активністю процесу та у 64 чоловік (68,09%) з помірною активністю процесу.

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 РФ (рис.2.2.)

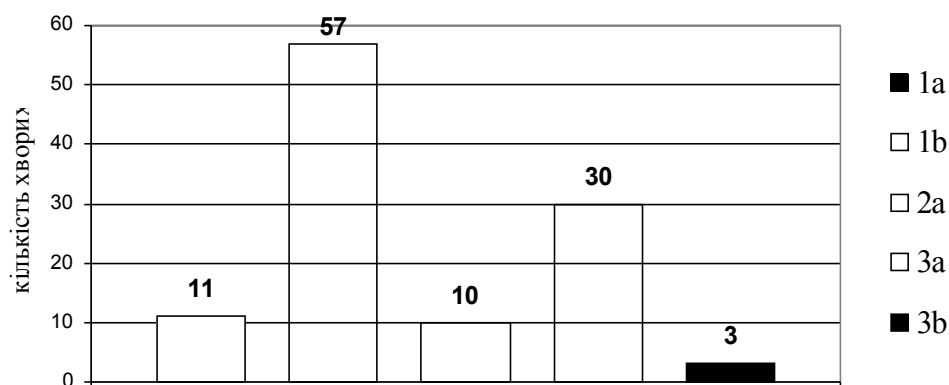


Рис. 2.2 Генотипи VHC у обстежених хворих.

У найбільшій кількості хворих (51,35%) виявлений вірус гепатиту С генотип 1b. У 27,03% хворих знайдений вірус гепатиту С генотип 3a, у 9,91% пацієнтів – вірус гепатиту С генотип 1a, у 9,01% та 2,7% хворих – відповідно вірус гепатиту С генотип 2a і 3b.

При звертанні до гепатоцентру у всіх хворих 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, селезінки. Збільшення розмірів печінки виявлено у 138 пацієнтів (86,25%), зміна ехоструктури (мілко-, середньо- та крупнозерниста) – у 121 пацієнта (75,66%), збільшення розмірів селезінки – у 67 хворих (41,88%), розширення діаметру портальної вени спостерігалось у 14 (8,75%).

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) (Рис. 2.3).

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

Як етіотропна терапія був використаний індуктор ендogenousного інтерферону «Аміксин» («Інтерхім», Україна / Росія). Аміксин – 2,7-Біс[2-(діетіламіно)етокси]-флуоренона-9дигидрохлорид, дозволений фармакологічним комітетом України до використання в медичній практиці (Реєстраційне посвідчення № 3495 від 23 липня 1998). На курс лікування, що триває 4 тижні, призначали аміксин по 0,125 на добу два дні підряд на тиждень. Перерив між курсами 4 тижні.

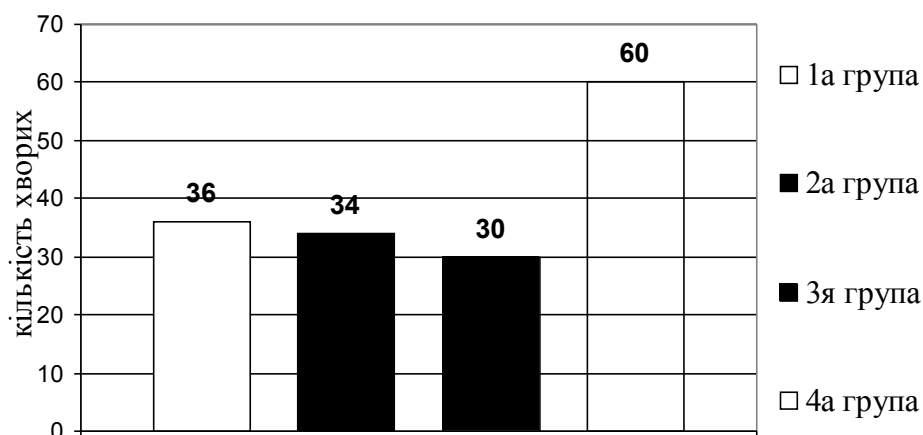


Рис. 2.3 Розподіл хворих по групах нагляду.

Ефективність проведеної терапії у хворих на ХГС оцінювали на підставі біохімічної (нормалізація АЛАТ) та вірусологічної (зникнення HCV RNA в результаті лікування). У деяких хворих була досягнута повна відповідь на лікування (поєднання біохімічної й вірусологічної), у частини хворих спостерігалася неповна відповідь на лікування (наявність або біохімічної, або вірусологічної). У ряду хворих спостерігалися рецидиви, а у іншій частини – стійка відповідь на лікування (збереження нормального рівня АЛАТ і негативного результату тесту на HCV RNA через 6 місяців після завершення курсу лікування).

2.2. Методи досліджень.

Визначення показників імунного статусу.

Визначення вмісту лімфоцитів і лейкоцитів в крові за допомогою моноклональних антитіл з використанням імунного комплексу пероксидаза – антіпероксидаза [215, 216].

Кров брали з ліктьової вени будь-якої руки, 10 мл гепаринізованої венозної крові розводили фізіологічним розчином в 2 рази й фільтрували через чотиришаровий капроновий фільтр в чисту пробірку. Розливали по 1,5 мл фікол-верографіну в 8 пробірок. Піпеткою по стінці нашарували во всі пробірки по 3 мл розведеної крові. Пробірки центрифугували протягом 40 хвилин. Верхній шар відбирали піпеткою (плазму й тромбоцити), не зачіпаючи кільце лімфоцитів, що утворилося в інтерфазі. Шприцом знімали білясте кільце мононуклеарів з градієнту й переливали в 2 центрифужні пробірки, розводили фізіологічним розчином, ресуспендирували. Тричі відмивали (шляхом центрифугування) клітки, зливаючи надосадову рідину й ресуспендируючи осад в новій порції фізіологічного розчину. Перше центрифугування тривало 10 хвилин при 2000 обертів в хвилину; друге та третє – 5 хвилин при 1500 тисяч обертів в хвилину. Після третього центрифугування до осаду додавали невелику кількість забуференого розчину Хенксу, ретельно ресуспендирували. До 1 об'єму суспензії мононуклеарів, одержаних з крові, додавали 4 об'єми приготованої фарби (суміш 0,2% тріпанового синього й 4,25% розчин NaCl), ретельно ресуспендирували й вносили в камеру Горяєва. Підраховували окремо незабарвлені (живі) й забарвлені в блакитний колір (мертві) клітини в 5 великих квадратах по діагоналі камери. Для підрахунку кількості мільйонів живих клітин в 1 мл суспензії одержане число ділили на 16. За кількістю живих (незабарвлених) клітин готували суспензію в забуференому розчині Хенксу з необхідною концентрацією клітин.

Приготовані цитологічні препарати фіксували й відмивали в двох

змінах забуференого фізіологічного розчину протягом 5 хвилин. Надлишок вологи навкруги обкресленого на склі ділянки видаляли, переносили препарат у вологу камеру й наносили 20 мкл первинних моноклональних антитіл так, щоб реагент був рівномірно розподілений за всією площею на зоні реакції. Інкубували 2 години при кімнатній температурі. Обережно змивали первинні моноклональні антитіла спочатку легким струменем забуференого фізіологічного розчину, потім занурювали стекла в стаканчики з трьома змінами забуференого фізіологічного розчину на 10 хвилин. Надлишок відмиваючого розчину видаляли обережним промокуванням фільтрувальним папером. Наносили 20 мкл кролячої сироватки проти імуноглобулінів мишей (зв'язуюча сироватка) в надмірному титрі, інкубували 30 хвилин. Препарат відмивали спочатку легким струменем забуференого фізіологічного розчину, потім занурювали стекла в стаканчики з трьома змінами забуференого фізіологічного розчину на 10 хвилин. Надлишок відмиваючого розчину видаляли обережним промокуванням фільтрувальним папером. Наносили в зону реакції 20 мкл комплексу пероксидаза хрину – моноклональні антитіла до пероксидази. Інкубували 1 годину. Відмивали препарат спочатку легким струменем забуференого фізіологічного розчину, потім зануренням скла в стаканчики з трьома змінами забуференого фізіологічного розчину на 10 хвилин. Надлишок відмиваючого розчину видаляли обережним промокуванням фільтрувальним папером. Проводили цитохімічну реакцію визначення активності пероксидази. Дофарбовували ядра клітин гематоксиліном. Контролем специфічності скріплення служила ділянка на склі, де замість первинних антитіл інкубація проводилася з мишачою неімунною сироваткою. Результати фарбування в цій ділянці були негативними.

Для визначення приналежності субпопуляції лімфоцитів були використані моноклональні антитіла до диференціюючих антигенів CD3+, CD4+, CD16+, CD19+. Підрахунок клітин, експресуючих той або інший

антиген, проводили на світловому мікроскопі.

Визначення вмісту імуноглобулінів.

Імуноглобуліни класів А, М, G в плазмі крові визначали методом радіальної імунодифузії в гелі (модифікація методу Манчині) [216]. В стерильну пластмасову трубочку, оброблену гепарином і сполучену з кінцем медичної очної піпетки, набирали 0,1 мл кров з пальця, після чого трубочку ставили в планшет-штатив, дно якого покрито пластичним матеріалом – пластиліном так, щоб її нижній кінець щільно входив в пластичний матеріал. Після закінчення забору крові планшет-штатив накривали кришкою. Планшет-штатив, що містить пластмасові трубочки з зразками крові, центрифугували при 200° 10 хвилин. Перед постановкою реакції плазму переносили в лунки планшету, де розводили фізіологічним розчином в 3 рази (співвідношення плазма – фізіологічний розчин 1:2).

На кришку 96-лункового планшету, що лежить на нагрівальній підставці (температура 50°C) в строго горизонтальному положенні, наливали 16 мл розчину агару, що містить моноспецифічну сироватку до імуноглобулінів певного класу. Після охолодження на кришці виходив рівний шар гелю. В цьому шарі пробійником вирізують лунки діаметром 2мм відповідно до розміру лунок стандартного 96-лункового планшету.

У лунки першого ряду пластини, покритої шаром гелю, вносили стандартну нерозведену сироватку й в розведенні 1:2, 1:4, 1:8 в такій кількості, щоб вона заповнювала лунку до рівня агару (орієнтовно 3-4 мкл). Лунки решти рядів заповнювали зразками випробовуваної плазми в розведенні 1:2. Далі пластини інкубували при 37°C у вологій камері для визначення рівня IgG протягом 4-6 годин, IgA – протягом 12-24 годин, IgM – 24-28 годин. Інкубацію припиняли тоді, коли розміри кілець преципітації стандартних сироваток були достатні для упевненого вимірювання їх діаметрів.

Після закінчення інкубації на пластинках заміряли діаметри кілець преципітації за допомогою окуляр - мікрометра в лупі МБС-9 з підсвітлом

через увігнуте дзеркало, в центрі якого знаходиться чорний круг, чим створюється ефект «темного поля», що різко збільшує контрастність краю преципітату в агарі.

Вміст імуноглобулінів у випробовуваній плазмі визначали по калібрувальній кривій, яку будували на напівлогарифмічному папері таким чином. По осі абсцис відкладали діаметри кілець стандартної сироватки. По осі ординат – відома кількість імуноглобулінів, що містяться у відповідному образі стандартної сироватки, помножене на 3. Одержані крапки сполучали. У такий спосіб будували калібрувальні криві окремо для кожного класу імуноглобулінів. Для визначення рівня імуноглобулінів у випробовуваній плазмі на осі абсцис, відкладали діаметр кільця преципітації даної плазми, відновлювали перпендикуляр до перетину з калібрувальною кривою, точку перетину проектували на осі ординат і відлічували вміст імуноглобулінів відповідного класу.

Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів.

У відалівську пробірку наливали 0,1 мл 2% лимоннокислого натрію, 0,2 мл досліджуваної крові й 1 мл суспензії тест-мікроб (стафілокок №209). Всі компоненти ретельно змішували та пробірку ставили на 30 хвилин до термостату (37°). Після інкубації її центрифугували протягом 3 хвилин при 1000 об/хв, потім з верхнього шару осаду готували мазки, які фіксували сумішшю Никіфорова (рівні частини спирту та ефіру) й фарбували за Романовським –Гімзою.

Під мікроскопом проглядали 100 нейтрофілів і знаходили кількість поглинених ними мікробів. Визначали 2 показники: фагоцитарний показник (% фагоцитозу) – відсоток фагоцитуючих клітин, і фагоцитарне число (індекс) – число мікробів, поглинених в середньому одним лейкоцитом [217].

Оцінка рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину.

Аміксин використовувався в тесті «активних» Е-РУК в стандартизованій по кількості білка-концентрації – 20 мкг/мл. Розведення

початкової концентрації проводилося в живильному середовищі 199.

Етапи роботи полягали в наступному:

- 1) забір крові й отримання лейкоцитарно-лімфоцитарної суспензії клітин;
- 2) розкраплювання лейкоцитарно-лімфоцитарної суспензії клітин по 0,05 мл до лунок імунологічного планшету. При цьому перша лунка була контрольною (додавання 0,05 мл середовища 199);
- 3) додавання до досліджуваних лунок 0,05 мл аміксину;
- 4) інкубація лейкоцитарно-лімфоцитарної суспензії клітин в термостаті протягом 30 хвилин при 37°C;
- 5) додавання до лунок імунологічного планшету до всіх проб 0,05 мл еритроцитів барану в стандартній концентрації (0,02%);
- 6) інкубація протягом 5 хвилин при кімнатній температурі й приготування зразу ж мазків;
- 7) облік результатів полягав в підрахунку відносного числа «активних» Е-РОК на 100 клітин лімфоїдного ряду в контрольних і досліджуваних зразках. Відмінність в % «активних» Т-клітин в контрольних й досліджуваних пробах відображав чутливість до аміксину.

Ступінь сенсibiliзації організму може бути оцінена як «незначна» (відмінність від 5 до 10%), «виражена» (відмінність до 16%) й «висока» - (інверсія 16% і більш).

Для оцінки напрямку імуномодулюючої дії лікарських засобів доцільно визначати індекси зсуву (ІЗ) на препарат, який розраховується наступним засобом:

$$ІЗ = \frac{\text{"активні" Е-РУК на препарат} - \text{"активні" Е-РУК контролю}}{\text{"активні" Е-РУК контролю}}$$

Використання цього показнику виключає вплив початкового функціонального стану імунокомпетентних клітин хворого, й тому можливо достовірно оцінити імуномодулюючий ефект ліків. Індекс зсуву на препарат слід використовувати, коли необхідно оцінити ефект

імуномодулюючої дії ліків у групах хворих з різним рівнем імунореактивності. [218].

Визначення цитотоксичної активності натуральних кілерів мікроскопічним методом.

Кров з вени набирали в пробірку з гепарином, відстоювали 40-60 хвилин, додавали 2 мл суміші фіколл – уротраст. Пробірку центрифугували 40 хвилин при 1500 оборів на хвилину [219].

Після центрифугування еритроцити й гранулоцити осідали на дно пробірки, над ними – шар фіколл – уротраст. На верхній його межі при правильному розділенні утворювалося кільце білого кольору, що складається з лімфоцитів, а також невеликі домішки моноцитів. Над шаром лімфоцитів знаходиться плазма, лімфоцити відсмоктували піпеткою з верхньої межі. До суспензії лімфоцитів додавали 5 мл середовища 199 (Хенкса), ретельно перемішували. Після цього пробірки центрифугували 10 хвилин в режимі 1000-1500 оборотів в хвилину при температурі 20°C. Надосадну рідину зливали. Відмивання лімфоцитів проводили двічі. Суспензія, що використовується, містила 2×10^6 клітин в 1 мл. Для приготування 0,1 мл осаду лімфоцитів після видалення надосадної рідини додавали 0,9 мл середовища 199. Як клітини-мішені використовували еритроцити миші. Суспензію відмивали середовищем 199 і розводили до концентрації клітин в 1 мл для отримання співвідношення клітка – ефектор: клітка – мішень 1:10, 1:50; 1:100. В пластикові камери з плоским дном вносили 0,1 мл досліджуваних клітин, по 0,1 мл клітин – мішеней і культивували при температурі 37°C у вологій камері з 5% CO₂ протягом 4 годин. В контрольні лунки вносили клітини-мішені й використовували живильне середовище.

Після закінчення терміну культивування підраховували кількість клітин в камері Горяєва. Індекс цитотоксичності:

$$ИЦ = 100 \times \frac{a - b}{a}$$

a – кількість еритроцитів в середовищі без ефекторів

b – кількість еритроцитів в середовищі з ефекторами.

Дослідження імунологічного статусу проводилося в лабораторії імунології НДІ очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова.

Визначення показників інтерференового статусу.

Визначення рівня ІФН проводили на чутливих культурах клітин – первинно-трипсинізованих або перевиваємих [220]. Дослідження інтерференового статусу проводилося на базі лабораторії з контролю якості лікарських засобів при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України.

У матрац з сформованим моношаром клітин вносили 20 мл розчину Версену або суміші розчину Версену й трипсину в співвідношенні 1:1, підігрівали до 37°C. Через 5 хвилин розчин виливали й матрац з набряклими клітинами ставили до термостату при температурі 37° на 10 хвилин до початку відшаровування клітин від скла, після чого в нього вносили 10 мл живильного середовища, клітки суспензували, центрифугували, додавали до осаду 1 мл живильного середовища й підраховували кількість в камері Горяєва.

Суспензію клітин, що містить 3×10^5 кл/мл, вносили по 0,2 мл до лунок 96-лункових планшетів з плоским дном. Культуру клітин в планшетах інкубували при температурі 37°C в атмосфері (5% CO₂ і 70% вологості).

Після 24 годин інкубації надосадну рідину ділили на 2 частини. Одну частину залишали незміненою (для визначення титру загального інтерферону), а в іншій змінювали рН до 2,0 і залишали при температурі 4° на 48-72 години (для визначення ІФН-α). Потім рН рідини в іншій частині доводили до 7,3 і в надосадній рідині 2х зразків препарату визначали активність інтерферону методом пригнічення цитопатогенної дії вірусу везикулярного стоматиту в гомологічній культурі клітин A549. Для

визначення титру ІФН готували двократні розведення до розведення, близького до передбачуваного титру активності.

Дослідження препаратів і ГСЗ (галузовий стандартний зразок) активності в живильному середовищі (RPMI-1640) з антибіотиками. На кожне розведення використовували не менше 4 лунок. З лунок видаляли живильне середовище й вносили відповідно 0,1 мл або 1,0 мл приготованих розведень досліджуваного препарату. 4 лунки залишали як контрольні. Крім того, 16 лунок залишали як контроль дози індикаторного вірусу (вірус везикулярного стоматиту, ВВС). В ці лунки вносили 0,10 мл або 1,0 мл живильного середовища. Інокульовані й контрольні культури клітин інкубували 24 години при 37° (культуру на планшетах в атмосфері 5% CO₂), після чого до кожної лунки з досліджуваним матеріалом вносили наперед певну дозу ВВС, відповідну 100 ТЦ Д₅₀/0,1 мл.

Здійснення контролю взятій дози вірусу на призначених для цієї операції 16 лунках культурою клітин. Використовували 4 лунки на кожне розведення вірусу, починаючи з розведення, відповідного 100 ТЦ Д₅₀, до розведення, відповідного 0,1 ТЦ Д₅₀, з коефіцієнтом розведення, рівним 10. Після внесення індикаторного вірусу й титрування його дози, культуру клітин інкубували на планшетах 24-48 ч при 37° (культура на планшетах в атмосфері 5% CO₂), під контролем дози вірусу або використаних лунок під контроль ВВС. В ці лунки вносили 100 доз ВВС. Визначення активності ІФН здійснювався через 24-48 годин, коли доза внесеного ВВС відповідала 100 ТЦ Д₅₀ (коли наступала повна дегенерація в контролі ВВС). Облік результатів проводили у разі відсутності дегенерації в контрольній культурі клітин. За титр ІФН приймали величину, зворотню розведенню матеріалу, при якій клітинна культура в 50% лунок виявилася повністю захищеною від цитопатичної дії ВВС.

Перерахунок активності ІФН в МО здійснюється за формулою:

$$X(\text{МО} / \text{мл}) = \text{титр зразку} (\text{Од} / \text{мл}) \frac{\text{акт ГСЗ в МЕ}}{\text{титр ГСЗ в Од} / \text{мл}}$$

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel. Результати приведені у вигляді середньої арифметичної (M) та помилки середньої арифметичної ($\pm m$). Достовірність результатів оцінювалася за t -критерієм Ст'юденту. З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками були виведені коефіцієнт кореляції (r) та вірогідність кореляції [221, 222, 223, 224, 225].

РОЗДІЛ III

Показники імунологічного та інтерферонового статусу у хворих на ХГС до початку лікування.

У даний час відомо, що імуноопосередковані механізми виконують найважливішу роль в розвитку хронічного гепатиту С [9, 16, 49, 84]. У хворих на ХГС, як і при багатьох інших вірусних інфекціях, спостерігається дисбаланс імунної системи, значні порушення клітинного та гуморального імунітету, а також системи інтерферону [50, 55, 58, 76, 81, 88, 94]. Для розвитку повноцінної імунної відповіді необхідні певні міжклітинні взаємодії з участю Т-хелперів, моноклеарних фагоцитів, цитотоксичних лімфоцитів, НК-клітин, цитокінів, рецепторної чутливості Т-клітин і інших чинників [17, 21, 42, 44, 68, 95].

Таким чином, дані імунного та інтерферонового статусу у хворих на ХГС є важливими діагностичними критеріями перебігу та прогнозу захворювання, а також визначають можливості вибору схем препаратів з імунокоригуючим та інтерфероніндукуючим механізмом дії.

3.1. Стан імунологічного статусу до початку лікування.

Оцінка результатів імунологічного обстеження хворих на ХГС з різним ступенем активності процесу до початку лікування проведено у порівнянні з імунологічними показниками здорових осіб.

Таблиця 3.1.

Імунологічні показники у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу до початку лікування ($M \pm m$).

Показники	Групи обстежених		
	контрольна група n = 30	основна група n = 36	здорові особи n = 30
1	2	3	4
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,40 \pm 0,45$	$5,62 \pm 0,46$	$6,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$25,7 \pm 1,2$	$28,6 \pm 1,26^*$	$31,2 \pm 1,04$

Продовження таблиці 3.1.

1	2	3	4
Лімфоцити, абс.	$1,56 \pm 0,04^{*+}$	$1,58 \pm 0,03^{*+}$	$1,86 \pm 0,05$
CD3+, %	$50,2 \pm 2,8^{*+}$	$48,8 \pm 2,6^{*+}$	$71,8 \pm 1,92$
CD3+, абс.	$1,14 \pm 0,02^{*+}$	$1,10 \pm 0,02^{*+}$	$1,52 \pm 0,01$
CD4+, %	$36,5 \pm 2,2^{*+}$	$34,8 \pm 2,8^{*+}$	$41,2 \pm 1,5$
CD4+, абс.	$0,41 \pm 0,03^+$	$0,39 \pm 0,02^{*+}$	$0,78 \pm 0,06$
CD8+, %	$28,9 \pm 1,6$	$29,1 \pm 1,3^+$	$20,5 \pm 1,3$
CD8+, абс.	$0,46 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,02$
CD4+ /CD8+	$0,72 \pm 0,01^{*+}$	$0,74 \pm 0,01^{*+}$	$2,25 \pm 0,23$
CD16+, %	$5,18 \pm 1,7$	$5,22 \pm 1,5$	$14,1 \pm 1,6$
CD16+, абс.	$0,14 \pm 1,8$	$0,12 \pm 2,3$	$0,22 \pm 0,02$
CD19+, %	$14,1 \pm 1,4$	$13,7 \pm 1,2$	$10,8 \pm 1,2$
CD19+, абс.	$0,32 \pm 0,17$	$0,30 \pm 0,15$	$0,24 \pm 0,19$
IgA г/л	$1,9 \pm 0,18$	$1,8 \pm 0,22$	$1,9 \pm 0,16$
IgM г/л	$1,63 \pm 0,16^+$	$1,59 \pm 0,20$	$1,18 \pm 0,35$
IgG г/л	$14,64 \pm 0,32^{*+}$	$15,44 \pm 0,36^{*+}$	$10,8 \pm 0,02$

Примітка:

* - різниця статистично достовірна у порівнянні з показниками здорових людей ($P < 0,05$).

У хворих контрольної (хворі, які отримували тільки базисну терапію) та основної (хворі, які отримували аміксин) групи не було виявлено достовірної різниці показників імунологічного статусу ($P > 0,05$), тому ми вважаємо можливим в подальшому об'єднати ці групи показників для

зручності викладу_(рис.3.1).

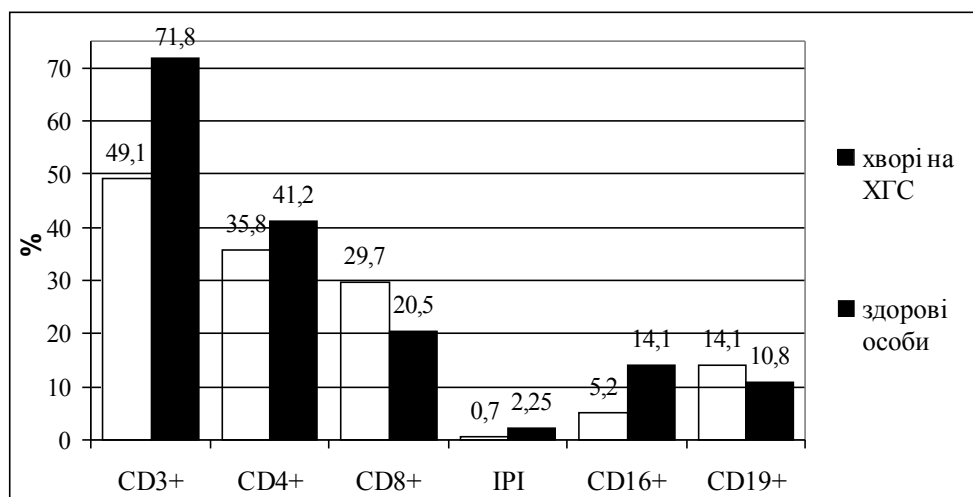


Рис. 3.1. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу до початку лікування.

Дані імунологічного обстеження хворих на ХГС з помірною активністю процесу представлені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Імунологічні показники у хворих на ХГС з помірною активністю процесу до початку лікування ($M \pm m$).

Показники	Групи обстежених		
	контрольна група n = 30	основна група n = 64	здорові особи n = 30
1	2	3	4
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,82 \pm 0,23$	$5,74 \pm 0,44$	$6,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$41,2 \pm 1,4$	$43,82 \pm 1,46$	$31,2 \pm 1,04$
Лімфоцити, абс.	$1,32 \pm 0,01^{*+}$	$1,41 \pm 0,05^{*+}$	$1,86 \pm 0,05$
CD3+, %	$36,32 \pm 2,3^{*+}$	$38,6 \pm 2,4^{*+}$	$71,8 \pm 1,92$
CD3+, абс.	$0,82 \pm 0,02^{*+}$	$0,84 \pm 0,02^{*+}$	$1,52 \pm 0,01$
CD4+, %	$24,4 \pm 1,5^{*+}$	$23,6 \pm 1,4^{*+}$	$41,2 \pm 1,5$
CD4+, абс.	$0,25 \pm 0,02^{*+}$	$0,23 \pm 0,03^{*+}$	$0,78 \pm 0,06$
CD8+, %	$25,4 \pm 0,8$	$26,5 \pm 1,2^{*+}$	$20,5 \pm 1,3$

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
CD8+, абс.	$0,44 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,02$

CD4+ /CD8+	0,96±0,02* ⁺	0,95±0,01* ⁺	2,25±0,23
CD16+, %	4,7±1,7	4,9±1,8	14,1±1,6
CD16+, абс.	0,16±1,9	0,13±1,7	0,22±0,02
CD19+, %	16,4±1,4*	16,7±1,3*	10,8±1,2
CD19+, абс.	0,36±0,14	0,38±0,19	0,24±0,19
IgA г/л	2,1±0,16	2,14±0,14	1,9±0,16
IgM г/л	2,26±0,22* ⁺	2,14±0,24*	1,18±0,35
IgG г/л	24,2±1,24* ⁺	22,2±1,08* ⁺	10,8±0,02

Примітка: * - різниця статистично достовірна у порівнянні з показниками здорових людей (P<0,05).

У хворих контрольної та основної групи не було виявлено достовірної різниці показників (P>0,05), тому, ми вважаємо можливим в подальшому об'єднати ці групи для зручності викладу (рис. 3.2).

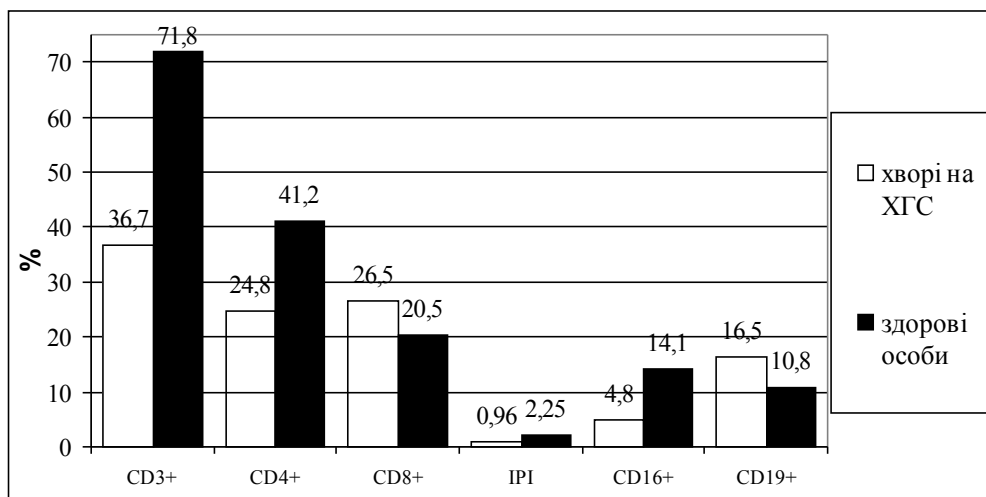


Рис. 3.2. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС з помірною активністю процесу до початку лікування.

Дані таблиці 3.1 та 3.2 свідчать про те, що у хворих на ХГС до початку лікування мали місце зміни субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові у порівнянні з показниками здорових осіб. Так, відмічалось достовірне зменшення (P<0,05) відсотка клітин, експресуючих рецептори CD3+, CD4+, CD16+. Відсоток лімфоцитів CD8+ і CD19+ (P<0,05) підвищувався. Дисбаланс співвідношення CD4+ і CD8+-Т-лімфоцитів супроводжувався зниженням імунорегуляторного індексу. При

цьому зміни були більш виражені у хворих 2 групи з помірною активністю процесу (Рис. 3.1, Рис. 3.2)

Аналіз індивідуальних імунологічних показників у хворих на ХГС до початку лікування показав, що частота виявлення імунодефіциту наростала по мірі збільшення активності процесу.

У хворих із слабкою активністю процесу виявлено зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD16+ відповідно у 42 (63,60%), 43 (65,15%), 31 (46,97%) хворих в порівнянні з контролем і абсолютного вмісту відповідно у 38 (57,58%), 40 (60,66%), 27 (40,9%).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу зниження відносного вмісту CD3+, CD4+, CD16+ відмічалось у 70 (74,47%), 77 (81,9%) 56 (59,5%) хворих в порівнянні з показниками здорових осіб.

У хворих на ХГС до початку лікування відмічалось підвищення вмісту IgM в сироватці крові, більш виражене у хворих з помірною активністю процесу (Таблиця 3.1). Різниця показників статистично достовірна як в порівнянні із здоровими особами, так і з показниками групи хворих із слабкою активністю процесу ($P < 0,05$). Вміст IgG у хворих із слабкою активністю процесу був трохи вищим за показники здорових осіб і в групі хворих з помірною активністю процесу.

Вміст IgA в обстежених групах хворих на ХГС суттєво не відрізнявся від показників здорових осіб. Статистично достовірної різниці між показниками основної та контрольної групи не виявлено.

3.2. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих на ХГС до початку лікування.

Показники фагоцитозу є одним з найважливіших параметрів, що відображають функціонування імунної системи. Кількість і функціональна активність нейтрофілів у хворих на ХГС з різною активністю процесу до

початку лікування оцінювалася з урахуванням 2 показників: фагоцитарного показнику і фагоцитарного числа. Одержані дані про фагоцитарну активність нейтрофілів у хворих на ХГС представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХГС до початку лікування залежно від активності процесу ($M \pm m$).

Показники	Групи обстежених						
	хворі зі слабкою активністю процесу n = 66		Р	хворі з помірною активністю процесу n = 94		Р	здорові особи n = 30
Фагоцитарний показник, %	б	44,77±0,97* ⁺	Pa,б> 0,05	б	36,77±1,19* ⁺	Pa,б> 0,05	62,5±1,30
	а	44,56±0,81* ⁺		а	35,31±0,78* ⁺		
Фагоцитарне число	б	5,93±0,69 ⁺	Pa,б> 0,05	б	3,93±0,67* ⁺	Pa,б> 0,05	10,2±2,82
	а	5,67±0,58 ⁺		а	3,55±0,37* ⁺		

Примітка:

* - різниця статистично достовірна порівняно із здоровими особами, $P1 < 0,05$;

+ - різниця статистично достовірна між показниками у осіб із слабкою та помірною активністю процесу, $P2 < 0,05$;

б – показники в групі хворих, що одержували базисну терапію;

а – показники в групі хворих, що одержували аміксин.

Як видно з даних, представлених в таблиці 3.2, у хворих на ХГС із слабкою та помірною активністю процесу до початку лікування мало місце значне зниження фагоцитарного показника й фагоцитарного числа в порівнянні з показниками здорових осіб. Різниця показників фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів статистично достовірна як в групі хворих на ХГС із слабкою активністю процесу, так і з помірною активністю процесу ($P < 0,05$). При порівнянні показників фагоцитозу в групах хворих на ХГС, що одержували базисну терапію з групами хворих,

яким потім призначали аміксин, достовірної різниці вказаних показників не відмічалось ($P > 0,05$). Зниження фагоцитарного показника у хворих на ХГС до початку лікування було більш вираженим у хворих з помірною активністю патологічного процесу в порівнянні з групою хворих із слабкою активністю процесу ($P < 0,05$)

3.3. Цитотоксична активність НК-клітин у хворих на ХГС до початку лікування.

Враховуючи найважливішу роль природної цитотоксичності в комплексі міжклітинних взаємодій, а також взаємозв'язку цитотоксичної та інтерфероніндукуючої активності НК – клітин, нами вивчена цитотоксична активність НК – клітин у хворих на ХГС до початку лікування залежно від активності процесу. Як контроль використовувалися показники цитотоксичної активності НК – клітин у здорових осіб.

Визначення цитотоксичної активності НК – клітин проводилося на підставі принципу серійних розведень в різному діапазоні співвідношення ефektorів і мішеней (Э:М). Для оцінки цитотоксичної активності НК – клітин нами використовувалися співвідношення Э:М – 100:1, 50:1, 10:1. Як показник цитотоксичної активності застосовувався цитотоксичний індекс – ІЦ (в %).

Результати вивчення цитотоксичної активності НК – клітин у хворих на ХГС до початку лікування залежно від активності процесу представлені в таблиці 3.3. Дані таблиці 3.3 свідчать про те, що у хворих на ХГС до початку лікування мало місце пригнічення цитотоксичної активності НК – клітин у всіх співвідношеннях ефektor : мішень.

Таблиця 3.3

Показники цитотоксичної активності НК – клітин (індекс цитотоксичності, %) у хворих на ХГС до початку лікування ($M \pm m$)

Групи обстежених	Співвідношення ефektor : мішень		
	100:1	50:1	10:1
Хворі на ХГС із слабкою	35,3±1,7*	33,7±1,86*	16,8±1,86

активністю процесу, n=30			
Хворі на ХГС з помірною активністю процесу, n=30	29,6±2,0*	31,0±1,8*	18,0±2,1
Здорові особи, n=30	45,0±0,84	40,53±0,90	20,7±0,92

Примітка: * - різниця статистично достовірна порівняно із здоровими особами, $P < 0,05$;

При цьому різниця показників індексу цитотоксичності при співвідношеннях 100:1 і 50:1 в порівнянні з показниками здорових осіб статистично достовірна як в групі хворих із слабкою активністю процесу, так і при помірній активності процесу ($P < 0,05$). Показники індексу цитотоксичності у хворих на ХГС з помірною активністю процесу були дещо нижче, ніж у хворих із слабкою активністю процесу, проте, достовірної різниці цих показників не виявлено ($P > 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХГС до початку лікування відмічається пригнічення активності НК – клітин, саме виражене при співвідношенні ефектор : мішень 100 : 1.

3.4. Інтерфероновий статус у хворих на ХГС до початку лікування.

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 (інтерференова реакція лейкоцитів) та здібність лімфоцитів крові продукувати γ -ІФН у відповідь на індукцію мітогенами у хворих на хронічний гепатит С в динаміці хвороби. Розподіл хворих по групам був таким же, як і при вивченні показників імунного статусу. Як контрольна група було обстежено 30 здорових осіб.

Результати дослідження ІФН-статусу у хворих на ХГС до початку лікування залежно від активності процесу представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Показники інтерферонового статусу у хворих на ХГС

до початку лікування залежно від активності процесу ($M \pm m$).

Показники	Групи обстежених						
		хворі зі слабкою активністю процесу n = 66	P	хворі з помірною активністю процесу n = 94	P	здорові особи n = 30	
сир. ІФН	б	3,47±2,46 *	Pa,б>0,0 5	б	2,27±1,04 *	Pa,б>0,0 5	3,60±0,44
	а	3,78±1,36 *		а	3,06±1,23 *		
α- ІФН	б	3,33±2,32 *	Pa,б>0,0 5	б	1,60±0,81 *	Pa,б>0,0 5	96,0±11,65
	а	3,67±1,26 *		а	2,06±1,08 *		
γ-ІФН	б	0,67±0,66 *	Pa,б>0,0 5	б	0,80±0,79 *	Pa,б>0,0 5	192±23,29
	а	0,56±0,55 *		а	1,31±0,72 *		

Примітка:

* - різниця статистично достовірна у порівнянні з здоровими особами, $P < 0,05$;

б – показники в групі хворих, що одержували базисну терапію;

а – показники в групі хворих, що одержували аміксин.

У хворих на ХГС до початку лікування відмічався низький вміст (в межах норми) загального ІФН та значно знижена здібність продукувати α- та γ-ІФН (Рис. 3.3).

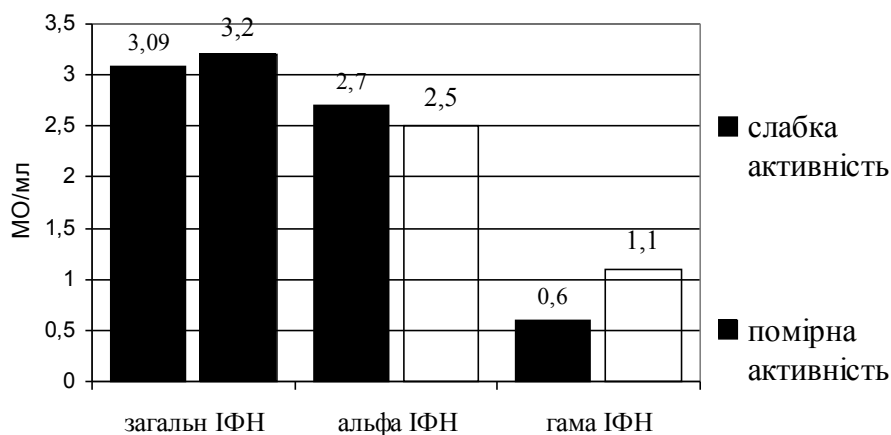


Рис. 3.3 Показники інтерферонового статусу у хворих на ХГС до початку лікування в залежності від активності процесу.

Як видно з табл. 3.4, титр загального ІФН у хворих зі слабкою активністю процесу склав $3,09 \pm 0,89$ МО/мл, у хворих з помірною активністю – $3,19 \pm 0,44$ МО/мл. Відмічалось деяке переважання титру α -фракції ІФН над γ -фракцією: у хворих зі слабкою активністю процесу α -ІФН – $2,73 \pm 0,81$ МО/мл, γ -ІФН – $0,67 \pm 0,47$ МО/мл; у хворих з помірною активністю процесу відповідно $2,4 \pm 1,04$ МО/мл та $1,11 \pm 0,54$ 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)

Резюме.

Таким чином, імунний статус хворих на ХГС характеризується наявністю Т-клітинного імунодефіциту й підвищенням активності В-ланки імунітету.

Частота виявлення імунодефіциту наростала у міру збільшення активності процесу: у 48% хворих на ХГС із слабкою активністю процесу та у 78% - з помірною активністю процесу. Частота імунодефіциту у хворих 2ої групи була достовірно вищою ($P < 0,05$), ніж у хворих 1ої групи.

У обстежених хворих встановлена достовірно низька експресія антигену CD16+ на лімфоцитах в порівнянні з показниками здорових осіб, що свідчить про низьку активність НК-клітин при хронічному гепатиті С.

Інтерфероновий статус хворих на ХГС характеризувався активністю загального інтерферону в межах норми й вираженим зниженням здібності лейкоцитів крові продукувати α -ІФН *in vitro* у відповідь на індукцію вірусними агентами (інтерферонова реакція лейкоцитів) та здібності лімфоцитів крові продукувати γ -ІФН у відповідь на індукцію мітогенами.

Стан імунного й інтерферонового статусу є підставою для використання в комплексній терапії хворих на ХГС препаратів з імунорегулюючим і інтерфероніндукуючим механізмом дії, до числа яких відноситься індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин».

РОЗДІЛ IV

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ІНТЕРФЕРОНОВИЙ
СТАТУС У ХВОРИХ НА ХГС, ЩО ОДЕРЖУВАЛИ КОМПЛЕКСНУ
ТЕРАПІЮ З ЗАСТОСУВАННЯМ АМІКСИНУ.

Найбільше значення в терапії хронічних гепатитів мають етіотропні препарати, основним з яких є інтерферон. Патогенетичною основою для інтерферонотерапії у хворих на ХГС є функціональна недостатність системи інтерферону, низька здатність вірусу гепатиту С індукувати інтерферогенез.

Нашими дослідженнями встановлено, що до початку лікування у хворих на ХГС мало місце зменшення відсотка клітин, експресуючих антигени CD3+, CD4+, CD16+, тоді як відсоток лімфоцитів CD8+ і CD19+ збільшувався в порівнянні з контролем. Одержані результати свідчать про недостатність клітинної імунної відповіді у хворих на ХГС. Крім того, виявлено значне зниження показників фагоцитозу та ІФН-статусу.

Альтернативним напрямком лікування хворих на вірусний гепатит є індукція активного синтезу інтерферону за допомогою препаратів індукторів ендогенного інтерферону. Одним з таких препаратів є аміксин, біологічні ефекти якого включають стимуляцію інтерферогенезу, протівірусну та імуномодулюючу дії.

Аміксин посилює синтез інтерферону I та II типів в Т-лімфоцитах, ентероцитах і гепатоцитах. Найважливішою особливістю аміксину є здатність тривалий час підтримувати терапевтичні концентрації сироваткового інтерферону в крові. Препарат дозволений до використання в медичній практиці як протівірусний препарат в Україні (реєстраційне свідоцтво № 3495 від 23 липня 1998).

Для оцінки ефективності досліджуваних методів терапії всі хворі були розділені на дві групи: основну групу (100 чоловік) склали хворі, які одержували базисну терапію та аміксин, з них слабка активність патологічного процесу спостерігалася у 36 пацієнтів, помірна активність –

у 64 пацієнтів. Хворі контрольної групи (60 чоловік) приймали тільки базисну терапію. З них у 30 пацієнтів спостерігалася слабка активність патологічного процесу, у 30 – помірна активність.

Базисна терапія включала лікувально-охоронний режим, дієтичне харчування (стіл №5 за Певзнером), полівітамінні комплекси, антиоксиданти, гепатопротектори. За показаннями застосовувалися спазмолітики, жовчогінні та ферментні препарати. Аміксин хворим основної групи призначали перорально по 0,125 на добу два дні підряд на тиждень на курс лікування, що триває 5 тижнів. Перерив між курсами 4 тижні.

Враховуючи, що показники імунного та інтерферонового статусу, фагоцитозу, цитотоксичної активності НК – клітин у хворих, які одержували тільки базисну терапію, та хворих, які на фоні базисної терапії одержували аміксин, до початку лікування достовірно не відрізнялися, ми вважаємо за можливе, для зручності викладу, об'єднати дані показники двох груп в одну групу.

4.1. Оцінка клінічної ефективності аміксину у хворих на хронічний гепатит С.

Оцінка клінічної ефективності аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС здійснювалася залежно від активності процесу після закінчення початкового курсу лікування – через 3 місяці й після проведення 3х курсів лікування препаратом – через 6 місяців. При цьому враховувалася динаміка клінічних проявів хвороби, терміни нормалізації біохімічних показників, зникнення РНК вірусу гепатиту С з крові. Як контроль використовувалися вище вказані показники хворих на ХГС, що отримували тільки базисну терапію.

Результати вивчення клінічної ефективності аміксину у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу представлені в таблиці 4.1.

Дані таблиці 4.1 свідчать про те, що у хворих із слабкою активністю процесу після закінчення початкового курсу терапії аміксином (через 3 місяці від початку лікування) спостерігалася значне поліпшення загального стану, що виявлялося зникненням астеновегетативного

синдрому у 58,4% хворих, диспепсичного – у 63,9%, жовтяниця зникла у 91,7%, тенденція до зменшення розмірів печінки – у 52,8%. Різниця показників достовірно вища, ніж у хворих на ХГС, що одержували тільки базисну терапію ($P < 0,05$).

Після закінчення 3х курсів лікування аміксином у 91,7% хворих на ХГС із слабкою активністю відмічалася відсутність гепатомегалії, тоді як у хворих контрольної групи тільки у 53,3%.

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу також відмічався позитивний вплив аміксину на динаміку основних клінічних ознак хвороби (таблиця 4.2.).

Так, в групі хворих, що одержували початковий курс аміксину, зникнення астеновегетативного синдрому відмічалася у 50% пацієнтів, тоді як у хворих, що одержували базисну терапію, тільки у 33,3%. Зникнення диспепсичного синдрому спостерігалася відповідно у 81,5% і у 40%. Різниця показників основної й контрольної груп статистично достовірна ($P < 0,05$). Крім того, у 35,9% хворих, що одержували аміксин, мала місце тенденція до зменшення розмірів і щільності печінки, тоді як при базисній терапії – тільки у 30%.

Після закінчення 3х курсів лікування аміксином у хворих на ХГС з помірною активністю процесу зменшення розмірів печінки відмічалася 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 спостерігалася у 64 пацієнтів (96,97%), зміна ехоструктури (мілко, середньо- та крупнозерниста) – у 55 пацієнтів (85,94%), збільшення розмірів селезінки – у 32 хворих (48,48%), розширення діаметру портальної вени спостерігалася у 6 (9,09%).

Таблиця 4.1.

Динаміка основних клінічних синдромів
у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу в залежності від методу лікування.

Клінічні ознаки	Термін спостереження											
	до початку лікування				через 3 місяці				через 6 місяців			
	контрольна група n=30		основна група n=36		контрольна група n=30		основна група n=36		контрольна група n=30		основна група n=36	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астеновегетативний синдром	30	100	36	100	28	93,3	15	41,6*	14	46,7	3	8,3*
Диспепсичний синдром	26	86,7	32	88,9	25	83,3	13	36,1*	10	33,8	4	11,1*
Артралгічний синдром	12	40	12	33,3	8	26,7	7	19,4	4	13,3	3	8,3
Жовтяниця	4	13,3	4	11,1	4	13,3	3	8,3	3	10	1	2,8
Гепатомегалія	29	96,7	30	83,3	23	76,7	17	47,2*	14	46,7	3	8,3*
Спленомегалія	14	46,7	14	38,9	10	33,3	10	27,8	3	10	3	8,3

Примітка:

* - різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$);

Таблиця 4.2.

Динаміка основних клінічних синдромів

у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від методу лікування.

Клінічні ознаки	Термін спостереження											
	до початку лікування				через 3 місяці				через 6 місяців			
	контрольна група n=30		основна група n=64		контрольна група n=30		основна група n=64		контрольна група n=30		основна група n=64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астеновегетативний синдром	30	100	64	100	20	66,7	32	50	13	43,3	6	9,4*
Диспепсичний синдром	25	83,4	55	85,9	12	40	35	18,5*	8	26,7	8	12,5
Артралгічний синдром	13	43,3	25	39,1	7	23,3	10	15,6	4	13,3	6	9,4
Жовтяниця	3	10	7	10,9	2	6,7	3	4,7	2	6,7	1	1,6
Гепатомегалія	27	90	62	98,9	21	70	41	64,1	14	46,7	8	12,5*
Спленомегалія	14	46,7	30	46,9	8	26,7	15	23,4	2	6,7	6	9,4

Примітка:

* - різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$);

У хворих з помірною активністю процесу збільшення розмірів печінки виявлено у 74 пацієнтів (86,25%), зміна ехоструктури – у 66 пацієнтів (70,21%), збільшення розмірів селезінки – у 35 хворих (37,23%), розширення діаметру портальної вени спостерігалось у 8 (8,51%).

Динаміка основних біохімічних показників у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу, що одержували аміксин, представлена в таблиці 4.3. У хворих із слабкою активністю процесу після закінчення початкового курсу терапії аміксином (через 3 місяці від початку лікування) спостерігалось поліпшення біохімічних показників у порівнянні з показниками до початку лікування, що виявлялося зниженням концентрації загального білірубіну до $12,5 \pm 0,59$ мкмоль/л, активності АлАТ в 2 рази ($1,01 \pm 0,09$ ммоль/л ч), тимолової проби до $3,9 \pm 0,14$ одиниць. Відмічалася позитивна динаміка показників протеїнограми: підвищенням концентрації загального білку до $73,14 \pm 0,82$ г/л і альбуміну до $42,86 \pm 0,73$ г/л, зниженням вмісту глобуліну до $30,83 \pm 0,45$ г/л і підвищенням альбуміно-глобулінового індексу до $1,4 \pm 0,04$.

У хворих із слабкою активністю процесу, що одержували тільки базисну терапію, через 3 місяці від початку лікування спостерігалось значно менш виражене поліпшення біохімічних показників порівняно з показниками до початку лікування. Концентрація загального білірубіну знизилася до $16,3 \pm 0,84$ мкмоль/л, активність АлАТ в 1,5 рази ($1,4 \pm 0,08$ ммоль/л ч), тимолова проба до $4,2 \pm 0,21$ одиниць. Спостерігалися незначні зміни показників протеїнограми.

Через 6 місяців від початку лікування у хворих, що одержали тільки базисну терапію, концентрація загального білірубіну знизилася до $14,8 \pm 0,63$ мкмоль/л, активність АлАТ в 2,2 рази ($0,92 \pm 0,24$ ммоль/л ч), тимолова проба $3,36 \pm 0,17$ одиниць. Концентрація загального білку склала $72,3 \pm 0,82$ г/л, альбуміну $46,8 \pm 0,91$ г/л, глобуліну $25,9 \pm 0,99$ г/л, альбуміно-глобуліновий індекс $1,81 \pm 0,09$.

Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу в залежності від методу лікування (M+m).

Показники	Терміни спостереження				
	до початку лікування n=66	через 3 місяця		через 6 місяців	
		контрольна група n=30	основна група n=36	контрольна група n=30	основна група n=36
Білірубін загальний, мкмоль / л	19,5±3,2	16,3±0,84*	12,5±0,59*	14,8±0,63*	10,7±0,55*
АлАТ, ммоль/л	2,03±0,3	1,4±0,08*	1,01±0,09*	0,92±0,24*	0,58±0,14*
Тимолова проба, одиниці	4,7±0,26	4,2±0,21*	3,9±0,14*	3,36±0,17*	3,35±0,18*
Загальний білок, г/л	62,72±0,79	66,07±0,68*	73,14±0,82*	72,73±0,82*	75,5±0,96*
Альбумін, г/л	33,69±0,69	36,1±0,58*	42,86±0,73*	46,8±0,91*	52,36±0,74*
Глобулін, г/л	30,17±0,77	30,11±0,12*	30,83±0,45*	25,9±0,99*	23,17±0,91*
А/Г індекс	1,14±0,05	1,3±0,02*	1,4±0,04*	1,81±0,09*	2,29±0,10*

Примітка: * - різниця показників статистично достовірна порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05);

У хворих, що одержали 3 курси лікування аміксином, концентрація загального білірубіну знизилася до $10,7 \pm 0,55$ мкмоль/л, активність АлАТ знизилась в 3,5 рази та досягла верхньої межі норми $0,58 \pm 0,14$ ммоль/л ч, тимолова проба $3,35 \pm 0,18$ одиниць. Показники протеїнограми змінилися таким чином: концентрація загального білка склала $75,5 \pm 0,96$ г/л, альбуміну $52,36 \pm 0,74$ г/л, глобуліну $23,17 \pm 0,91$ г/л, альбуміно-глобуліновий індекс $2,29 \pm 0,10$. Різниця показників у хворих на ХГС, які отримували аміксин, статистично достовірна у порівнянні з показниками хворих на ХГС, що одержували тільки базисну терапію ($P < 0,05$).

Динаміка біохімічних показників у хворих з помірним ступенем активності представлена в таблиці 4.4. У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що одержували тільки базисну терапію, через 3 місяці від початку лікування спостерігалось значно менш виражене поліпшення біохімічних показників порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$). Концентрація загального білірубіну склала $17,9 \pm 2,05$ мкмоль/л, активність АлАТ знизилася в 1,8 рази и склала $2,6 \pm 0,1$ ммоль/л ч, тимолова проба – до $4,9 \pm 0,14$ одиниць. У хворих цієї групи спостерігалися незначні зміни показників протеїнограми.

У хворих з помірною активністю процесу після закінчення початкового курсу терапії аміксином (через 3 місяці від початку лікування) спостерігалось поліпшення біохімічних показників, що виявлялось зниженням концентрації загального білірубіну до $17,45 \pm 1,01$ мкмоль/л, активності АлАТ в 3,5 рази ($1,4 \pm 0,05$ ммоль/л ч), тимолової проби до $4,25 \pm 0,05$ одиниць. Відмічалася позитивна динаміка показників протеїнограми: підвищенням концентрації загального білку до $65,67 \pm 0,47$ г/л і альбуміну до $42,2 \pm 0,37$ г/л, зниженням змісту глобуліну до $23,6 \pm 0,5$ г/л і підвищенням альбуміно-глобулінового індексу до $1,8 \pm 0,04$.

Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС з помірною активністю процесу
в залежності від методу лікування (M±m).

Показники	Терміни спостереження				
	до початку лікування n=94	через 3 місяця		через 6 місяців	
		контрольна група n=30	основна група n=64	контрольна група n=30	основна група n=64
Білірубін загальний, мкмоль/л	21,2±1,4	17,9±2,05*	17,45±1,01*	16,8±1,1*	13,67±0,73*
АлАТ, ммоль/л	3,48±0,1	2,6±0,1*	1,4±0,05*	1,37±0,26*	0,7±0,05*
Тимолова проба, одиниці	5,8±0,9	4,9±0,14*	4,25±0,05*	4,19±0,17*	3,83±0,09*
Загальний білок, г/л	61,83±0,52	63,1±0,47*	65,67±0,47*	68,9±0,98*	72,4±0,39*
Альбумін, г/л	32,1±0,60	37,8±0,78*	42,2±0,37*	43,67±1,19*	52,0±0,36*
Глобулін, г/л	29,7±0,68	25,3±0,54*	23,6±0,5*	24,3±0,94*	20,5±0,27*
А/Г індекс	1,09±0,04	1,49±0,04*	1,8±0,04*	1,79±0,09*	2,54±0,04*

Примітка: * - різниця показників статистично достовірна порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05);

Через 6 місяців від початку лікування у хворих з помірним ступенем активності процесу, що одержали тільки базисну терапію, концентрація загального білірубину знизилася до $16,8 \pm 1,1$ мкмоль/л, активність АлАТ $1,37 \pm 0,26$ ммоль/л ч, тимолова проба $4,19 \pm 0,17$ од. Концентрація загального білку склала $68,9 \pm 0,98$ г/л, альбуміну $43,67 \pm 1,19$ г/л, глобуліну $24,3 \pm 0,94$ г/л, альбуміно-глобуліновий індекс $1,79 \pm 0,09$.

Через 6 місяців від початку лікування у хворих з помірним ступенем активності, що одержали 3 курси лікування аміксином, концентрація загального білірубину знизилася до $13,67 \pm 0,73$ мкмоль/л, активність АлАТ досягла верхньої межі норми $0,7 \pm 0,05$ ммоль/л ч у 46 хворих (71,9%), тимолова проба $3,83 \pm 0,09$ од.

При лікуванні аміксином хворих на ХГС протягом 6 місяців (3 курси аміксину) повна відповідь (нормалізація АлАТ та зникнення HCV RNA була досягнута у 80,6% хворих зі слабкою активністю та 40,6% з помірною активністю.

У хворих контрольної групи, які отримували тільки базисну терапію, біохімічна відповідь через 6 місяців від початку лікування відмічалася у 17 хворих (56,7%) зі слабкою активністю патологічного процесу та у 13 хворих (32,5%) з помірною активністю. Використання базисної терапії у хворих на ХГС не впливало на реплікативну активність HCV.

4.2. Вплив аміксину на показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХГС в динаміці хвороби.

При обстеженні хворих на ХГС до початку лікування нами були виявлені імунні порушення, що відображають недостатність Т-клітинної ланки імунітету. При цьому мали місце порушення як кількісного, так і якісного складу Т-клітин. Так, нами виявлена у хворих на ХГС низька експресія CD3+, який є загальним маркером популяції Т-лімфоцитів. У хворих на ХГС до початку лікування знайдене достовірне ($P < 0,05$)

зменшення відсотка клітин, експресуючих антигени CD4+, CD16+ та підвищення числа клітин, експресуючих антигени CD8+ і CD19+, зниження імунорегуляторного індексу, зменшення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів в порівнянні з показниками здорових осіб. Крім того, спостерігалось підвищення концентрації IgM та IgA і зниження рівня IgG в сироватці крові хворих на ХГС. Вказані зміни імунного статусу були більш виражені у хворих на ХГС з помірною активністю процесу.

Для оцінки ефективності аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС дослідження показників імунного статусу було проведено в контрольній групі (хворі на ХГС, що одержували базисну терапію) через 3 місяці й через 6 місяців від початку лікування, а також в основній групі (хворі, що одержували аміксин за схемою) через 3 місяці, через 6 місяців (3 курси аміксину) у хворих зі слабкою та помірною активністю процесу. Крім того у хворих на ХГС з помірною активністю процесу дослідження проводили через 12 місяців (6 курсів аміксину) та через 18 місяців (9 курсів аміксину) від початку лікування. В якості контролю використовувалися показники здорових осіб.

Результати вивчення складу субпопуляції у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу представлені в таблиці 4.5.

Як видно з даних, представлених в таблиці 4.5, у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу через 3 місяці від початку лікування аміксином спостерігалось достовірне підвищення експресії антигенів на лімфоцитах CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$). Підвищення експресії антигенів CD3+ спостерігалось у 18 хворих (50%), CD4+ та

Таблиця 4.5.

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові
у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу в залежності від методу лікування (M±m).

Показники	Термін спостереження					здорові особи n = 30
	до початку лікування n=66	Через 3 місяці		Через 6 місяців		
		контрольна група	основна група n = 36	контрольна група n = 30	основна група n = 36	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,4±0,50 ⁺	5,5±0,20 ⁺	5,5±0,42 ⁺	5,6±0,46 ⁺	5,8±0,26 ⁺	6,80±0,26
Лімфоцити, %	26,7±1,7 ⁺	25,0±1,04 ⁺	25,6±1,20 ⁺	26,3±1,13 ⁺	28,6±1,26	31,2±1,04
Лімфоцити, абс.	1,56±0,04 ⁺	1,61±0,05 ⁺	1,65±0,03 ⁺	1,71±0,16	1,84±0,02*	1,86±0,05
CD3+, %	49,1±2,60 ⁺	52,6±1,80 ⁺	58,05±2,02 ⁺ *	53,4±1,54 ⁺	63,8±1,20 ⁺ *	71,8±1,92
CD3+, абс.	1,11±0,02 ⁺	1,13±0,01 ⁺	1,2±0,06 ⁺	1,15±0,05 ⁺	1,43±0,76	1,52±0,01
CD4+, %	35,8±2,8	36,4±0,8 ⁺	38,2±1,6	36,9±1,6	40,5±1,3	41,2±1,5
CD4+, абс.	0,39±0,02 ⁺	0,40±0,05 ⁺	0,49±0,05 ⁺	0,41±0,07 ⁺	0,60±0,04 ⁺ *	0,78±0,06
CD8+, %	29,7±1,3 ⁺	27,6±0,9 ⁺	25,8±0,7 ⁺ *	26,9±0,4 ⁺ *	23,4±1,4*	20,5±1,3
CD8+, абс.	0,46±0,02	0,46±0,02	0,47±0,06	0,46±0,04	0,47±0,05	0,48±0,02
CD4+/CD8+	0,7±0,08 ⁺	1,1±0,04 ⁺ *	1,4±0,02 ⁺ *	1,6±0,01 ⁺ *	1,9±0,02*	2,25±0,23
CD16+, %	15,18±1,28	14,1±1,6	11,5±1,7	10,9±1,9	13,1±1,7	14,1±1,6
CD16+, абс.	0,14±0,03	0,22±0,02	0,15±0,01	0,16±0,02	0,2±0,05	0,22±0,02
CD19+, %	14,1±1,24	13,8±1,2	13,2±1,19	12,5±1,8	11,5±1,6	10,8±1,2
CD19+, абс.	0,32±0,17	0,32±0,19	0,29±0,14	0,27±0,15	0,25±0,16	0,24±0,19

Примітка: * –різниця показників достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05); ⁺– різниця показників достовірна у порівнянні з показникам здорових осіб (P<0,05).

CD16+ – відповідно у 25 хворих (69,4%) та у 19 пацієнтів (52,8%). Слід зазначити, що мало місце підвищення як відносного, так і абсолютного вмісту клітин, що експресують антигени CD3+ та CD4+. У хворих зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, відмічалась тенденція до підвищення вказаних показників, однак, достовірної різниці показників у порівнянні з початковими даними не встановлено ($P > 0,05$).

У хворих, що отримували аміксин, процент клітин, що експресують антигени CD8+, зменшився у 19 хворих (52,8%). Експресія антигенів CD19+ також мала тенденцію до зниження, але достовірної різниці у порівнянні з показниками до початку лікування не спостерігалось. В групі хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, суттєвої різниці вказаних показників не спостерігалось (рис. 4.1., табл.4.5).

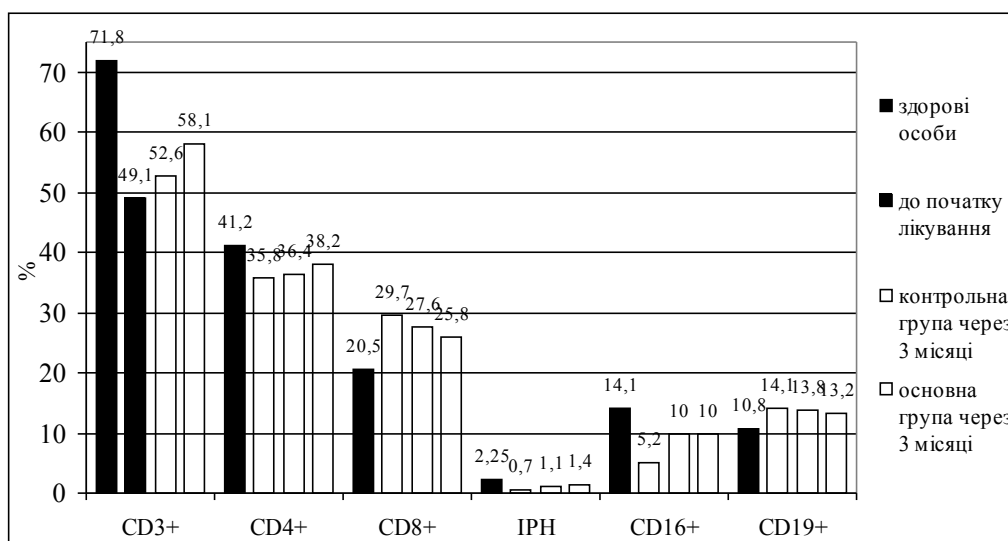


Рис. 4.1. Динаміка субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу в залежності від методу лікування.

Вивчення експресії поверхневих антигенів лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС зі слабкою активністю патологічного процесу, що отримали 3 курси аміксину (тобто, через 6 місяців від початку лікування)

показало, що спостерігалось достовірне підвищення експресії антигенів CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$). Значне підвищення експресії антигенів CD3+ спостерігалось у 22 хворих (61,1%), CD4+ та CD16+ – відповідно у 29 (80,6%) та 23 пацієнтів (63,9%). В групі хворих на ХГС, що отримали аміксин, процент клітин, що експресують антигени CD8+ достовірно знизився у 24 хворих (66,7%) у порівнянні з початковими даними. Різниця показників статистично достовірна ($P < 0,05$). Експресія антигенів CD19+ мала тенденцію до зниження, але залишалась підвищеною у порівнянні з показниками здорових осіб ($P > 0,05$).

В групі хворих на ХГС за слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, достовірної різниці субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові в динаміці хвороби не спостерігалось ($P > 0,05$).

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС з помірною активністю патологічного процесу після закінчення початкового курсу терапії аміксином (через 3 місяці від початку лікування) характеризувався підвищенням експресії антигенів CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу (табл. 4.6). Різниця вказаних показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$). Підвищення відсотку клітин, що експресують антигени CD3+ спостерігалось у 38 хворих (59,4%), CD4+ та CD16+ відповідно у 39 (61%) та 35 пацієнтів (54,7%). В групі хворих на ХГС, що отримували аміксин, мала місце тенденція до зниження проценту клітин, що експресують антигени CD8+, відмічалось у 30 хворих (46,9%), CD19+ – у 31 хворого (48,4%) ($P > 0,05$).

В групі хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували базисну терапію, через 3 місяці від початку лікування субпопуляційний склад лімфоцитів крові практично не змінився у порівнянні з початковими даними. Мала місце тільки тенденція до

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові
у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від методу лікування (M±m).

Показники	Терміни спостереження					здорові особи n = 30
	до початку лікування n=94	Через 3 місяці		Через 6 місяців		
		контрольна група n = 30	основна група n = 64	контрольна група n = 30	основна група n = 64	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,8±0,50 ⁺	5,8±0,45 ⁺	5,8±0,46 ⁺	5,9±0,42 ⁺	6,1±0,20	6,80±0,26
Лімфоцити, %	42,6±1,2 ⁺	37,4±0,14 ⁺ *	36,9±1,3 ⁺ *	36,8±1,3 ⁺ *	32,1±1,20*	31,2±1,04
Лімфоцити, абс.	1,9±0,03	1,9±0,16	1,9±0,14	1,8±0,14	1,8±0,12	1,86±0,05
CD3+, %	36,7±2,6 ⁺ *	40,8±1,6 ⁺	48,4±2,2 ⁺ *	49,8±1,8 ⁺ *	56,1±2,1 ⁺	71,8±1,92
CD3+, абс.	0,82±0,02 ⁺	0,87±0,03 ⁺	0,96±0,04 ⁺ *	0,92±0,03 ⁺ *	1,2±0,02 ⁺ *	1,52±0,01
CD4+, %	24,8±2,81 ⁺	27,6±1,84 ⁺	29,5±1,32 ⁺	28,4±1,62 ⁺	35,4±1,54 ⁺ *	41,2±1,5
CD4+, абс.	0,25±0,02 ⁺	0,29±0,06 ⁺	0,39±0,05 ⁺ *	0,32±0,04 ⁺	0,51±0,05 ⁺ *	0,78±0,06
CD8+, %	26,5±1,3 ⁺	25,8±1,2 ⁺	25,1±1,4 ⁺	24,5±1,5 ⁺	22,2±1,4*	20,5±1,3
CD8+, абс.	0,45±0,02	0,45±0,03	0,45±0,05	0,46±0,04	0,47±0,04	0,48±0,02
CD4+/CD8+	0,96±0,01 ⁺	1,1±0,02 ⁺ *	1,2±0,03 ⁺ *	1,3±0,03 ⁺ *	1,7±0,05 ⁺ *	2,25±0,23
CD16+, %	4,8±1,28	6,9±1,1	10,4±1,7	8,2±1,4	12,6±0,36	14,1±1,6
CD16+, абс.	0,15±0,03	0,15±1,72	0,18±1,1	0,16±1,5	0,2±1,7	0,22±0,02
CD19+, %	16,5±1,24 ⁺	15,2±1,4 ⁺	14,2±1,3	13,8±1,4	11,5±1,7*	10,8±1,2
CD19+, абс.	0,37±0,14	0,31±0,16	0,28±0,18	0,29±0,19	0,26±0,15	0,24±0,19

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).

підвищення експресії антигенів CD3+ (табл. 4.6, рис. 4.2.)

У хворих на ХГС з помірною активністю патологічного процесу, що отримали 3 курси лікування аміксином (через 6 місяців від початку лікування) спостерігалось підвищення проценту клітин, що експресують антигени CD3+ у 46 хворих (71,9%), CD4+ – у 48 (75%), CD16+ – у 43 хворих (67,2%). Різниця вказаних показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна ($P < 0,05$).

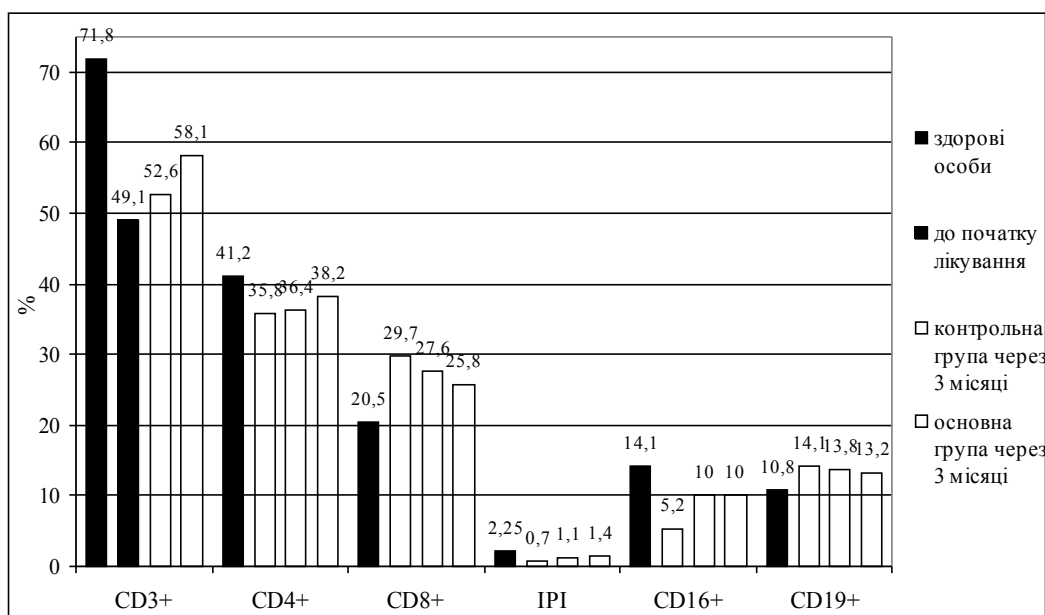


Рис. 4.2. Динаміка субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від методу лікування.

Крім того, у хворих на ХГС, що отримували аміксин, відмічалось статистично достовірне зниження експресії антигенів CD8+ та CD19+ ($P < 0,05$). Так, зниження проценту клітин, що експресують антигени CD 8+ спостерігалось у 35 хворих (54,7%), CD19+ – у 37 хворих (57,8%).

У хворих з помірною активністю патологічного процесу, що отримали 3 курси аміксину, мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

В групі хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що

отримували тільки базисну терапію, суттєвих змін субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові в динаміці хвороби не спостерігалось.

Слід зазначити, що в процесі лікування аміксином підвищення кількості клітин, що експресують антигени CD4+ та CD16+, а також імунорегуляторного індексу було більш виразним у групі хворих на ХГС з помірною активністю процесу, ніж у хворих зі слабкою активністю. Зміни імунологічного статусу у хворих на ХГС з помірною активністю процесу до початку лікування цих показників були значно нижче, ніж у хворих зі слабкою активністю процесу.

У хворих зі слабкою активністю процесу через 3 місяці від початку лікування рівень IgA у хворих, що отримували аміксин, склав $1,83 \pm 0,27$ г/л, IgM – $1,61 \pm 0,19$ г/л, IgG – $13,36 \pm 0,29$ г/л. У хворих зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, ці показники практично не змінились та склали відповідно $1,88 \pm 0,21$ г/л, $1,64 \pm 0,17$ г/л, $14,65 \pm 0,28$ г/л ($P > 0,05$).

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

У хворих з помірною активністю процесу через 3 місяці від початку лікування рівень IgA у хворих, що отримували аміксин, склав $1,98 \pm 0,19$ г/л, IgM – $2,13 \pm 0,17$ г/л, IgG – $21,91 \pm 0,25$ г/л. У хворих з помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, ці показники практично не змінились та склали відповідно $2,12 \pm 0,22$ г/л, $2,18 \pm 0,21$ г/л, $23,87 \pm 0,26$ г/л ($P > 0,05$).

Після закінчення 3 курсів лікування аміксином у хворих з помірною

активністю процесу рівень IgA склав $1,88 \pm 0,21$ г/л, IgM – $2,07 \pm 0,29$ г/л, IgG – $19,98 \pm 0,34$ г/л. У хворих зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, не спостерігалось суттєвої динаміки цих показників: IgA – $2,11 \pm 0,24$ г/л, IgM – $2,09 \pm 0,23$ г/л, IgG – $23,22 \pm 0,19$ г/л ($P > 0,05$).

Вивчено вплив аміксину на фагоцитарну активність нейтрофілів у хворих на ХГС проведено в динаміці хвороби й залежно від активності патологічного процесу. Активність фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС оцінювалася за фагоцитарним показником (%) і фагоцитарним числом. Як контроль використовувалися показники здорових осіб.

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих залежно від методу лікування представлені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7.

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХГС із слабкою активністю процесу залежно від методу лікування ($M \pm m$).

Групи обстежених	Фагоцитарний показник, %	Фагоцитарне число
здорові особи	$62,5 \pm 1,30$	$10,2 \pm 2,82$
до початку лікування	$44,56 \pm 0,8$	$5,67 \pm 0,58$
через 3 місяці:		
контрольна група, n=30	$48,24 \pm 0,92^*$	$6,2 \pm 0,6^*$
основна група, n=36	$56,5 \pm 1,6$	$8,7 \pm 1,12^*$
через 6 місяців:		
контрольна група, n=30	$50,8 \pm 1,4^*$	$6,4 \pm 1,2^*$
основна група, n=36	$64,2 \pm 2,2^*$	$10,1 \pm 2,1^*$

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

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 ($P < 0,05$). При цьому через 3 місяці від початку лікування фагоцитарний показник в групі хворих, що одержували аміксин,

склав $56,5 \pm 1,6\%$, тоді як в контрольній групі хворих, що одержували тільки базисну терапію, цей показник склав $48,2 \pm 0,92\%$ ($P < 0,05$).

У хворих із слабкою активністю процесу після отримання 3 курсів лікування аміксином середнє значення фагоцитарного показника знаходилося в межах показників здорових осіб – $64,2 \pm 2,2\%$. У контрольній групі фагоцитарний показник склав $50,8 \pm 1,4\%$, тобто залишався нижче за 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 $6,4 \pm 1,2$, що нижче за показник здорових осіб.

Динаміка активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що одержували аміксин, представлені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8.

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від методу лікування ($M \pm m$).

Групи обстежених	Фагоцитарний показник, %	Фагоцитарне число
здорові особи	$62,5 \pm 1,30$	$10,2 \pm 2,82$
до початку лікування	$36,77 \pm 1,2$	$3,93 \pm 0,67$
через 3 місяці:		
контрольна група, n=30	$39,3 \pm 1,2^*$	$5,1 \pm 0,7^*$
основна група, n=64	$56,1 \pm 1,6^*$	$6,8 \pm 0,8^*$
через 6 місяців:		
контрольна група, n=30	$40,6 \pm 1,4^*$	$5,8 \pm 0,72^*$
основна група, n=64	$58,4 \pm 1,4^*$	$8,8 \pm 1,6^*$

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4.8, у хворих на ХГС з помірною активністю процесу через 3 місяці від початку лікування аміксином

спостерігалось статистично достовірне збільшення фагоцитарного показника в порівнянні з початковими даними ($P < 0,05$). Через 6 місяців від початку лікування аміксином фагоцитарний показник у хворих на ХГС 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 спостерігалось.

4.3. Вплив аміксину на цитотоксичну активність НК – клітин у хворих на ХГС.

Вивчення показників імунного статусу у хворих на хронічний гепатит С зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу до початку лікування встановило пригнічення цитотоксичної активності НК – клітин у всіх співвідношеннях ефektor : мішень. При цьому різниця показників індексу цитотоксичності (ІЦ) в порівнянні з показниками здорових осіб як хворих на ХГС зі слабкою активністю, так і з помірною активністю процесу. Показники індексу цитотоксичності у хворих з помірною активністю процесу були нижчими за показники хворих зі слабкою активністю процесу.

Для вивчення впливу аміксину на цитотоксичну активність НК – клітин обстежено 60 хворих на ХГС з помірною активністю патологічного процесу, з них 30 хворих контрольної групи отримували тільки базисну терапію, 30 хворих отримували аміксин. Визначення цитотоксичної активності НК – клітин у хворих на ХГС проводили через 3 місяці від початку лікування (після закінчення початкового курсу аміксину), через 6 місяців (після закінчення 3 курсів препарату). В якості контролю використовувались показники цитотоксичної активності НК – клітин здорових осіб. Показники цитотоксичної активності НК – клітин у хворих на ХГС в залежності від методу лікування представлені в таблиці 4.9.

Дані таблиці 4.9 свідчать про те, що у обстежених хворих на ХГС з

помірною активністю процесу, які отримували початковий курс аміксіну (через 3 місяці від початку лікування), мало місце підвищення активності НК – клітин у високих співвідношеннях ефектор : мішень (100:1; 50:1). Рівень активності варіював при цьому в діапазоні 8-20%. Різниця показників індексу цитотоксичності у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна ($P < 0,05$). У хворих на ХГС, які отримали 3 курси аміксіну (через 6 місяців від початку лікування), активність НК – клітин наблизилась до границь норми. В групі хворих на ХГС, які отримували тільки базисну терапію, суттєвих змін цитотоксичної активності НК – клітин в динаміці хвороби не спостерігалось, як у високих (100:1, 50:1), так і у низькому співвідношенні ефектор : мішень.

Таблиця 4.9

Показники цитотоксичної активності НК – клітин
у хворих на ХГС в залежності від методу лікування ($M \pm m$)

Співвідношення ефектор : мішень	Термін обстеження				Здорові особи	
	До початку лікування	Через 3 місяці		Через 6 місяців		
		Контрольна група	Основна група	Контрольна група		Основна група
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	n = 30	
100:1	29,6±2,0	30,4±1,5	41,6±1,82 *	33,2±1,4	42,6±0,9*	45,0±0,84
50:1	31,0±1,8	34,2±1,6	39,2±1,88 *	34,0±1,7 2	41,2±1,2*	40,53±0,90
10:1	18,0±2,1	16,4±2,0	24,4±1,6	18,8±1,7 2	26,4±1,92 *	20,7±0,92

* - різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками здорових осіб ($P < 0,05$);

Слід зазначити, що у хворих на ХГС, які отримували аміксин, мали місце індивідуальні коливання проценту приросту індексу цитотоксичності у порівнянні з показниками до початку лікування. Так, з 30 хворих, що отримали 3 курси лікування аміксином, цитотоксичність підвищувалася на 8% у 2 хворих, на 10% - у 7 пацієнтів, на 12% - у 8 осіб, на 14%, 16 та 20% відповідно у 5, 6 та 2 обстежених. Значне підвищення індексу цитотоксичності (14-20%) спостерігалось у хворих на ХГС з найбільш низькими показниками до початку лікування.

Таким чином, результати вивчення цитотоксичної активності НК – клітин у хворих на ХГС в залежності від методу лікування свідчать про те, що аміксин стимулює цитотоксичну активність НК – клітин. Ступінь стимуляції знаходилась в зворотній залежності від початкового рівня активності НК – клітин. Найбільш виразна активація НК – клітин відмічалася у хворих з низькими показниками до початку лікування.

4.4. Вплив аміксину на показники інтерференового статусу у хворих на ХГС в динаміці хвороби.

Проведено дослідження показників інтерференового статусу: кількість циркулюючого ІФН в крові (сироваткового), здібність лейкоцитів крові продукувати α -ІФН *in vitro* у відповідь на індукцію вірусними агентами (інтерференова реакція лейкоцитів) та здібність лімфоцитів крові продукувати γ -ІФН у відповідь на індукцію мітогенами у хворих на хронічний гепатит С в динаміці хвороби. Обстежено 66 хворих на ХГС зі слабкою активністю патологічного процесу та 94 хворих з помірною активністю процесу, з них 100 хворих отримували аміксин на фоні базисної терапії, а 60 тільки базисну терапію. В якості контролю були використані показники ІФН - статусу 30 здорових осіб.

Показники ІФН статусу визначалися в динаміці хвороби: до початку лікування, через 3 місяці від початку лікування, через 6 місяців (після

проведення 3 курсів лікування аміксином). Крім того проведено вивчення ІФН статусу у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів лікування аміксином (3, 6 та 9 курсів аміксину).

Активність ІФН була 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 ($3,60 \pm 0,44$ МО/мл) та виразною здібністю лейкоцитів продукувати його у відповідь на адекватну індукцію: титр α - ІФН склав $96,0 \pm 11,65$ МО/мл; γ -ІФН – $192,0 \pm 23,29$ МО/мл (табл. 4.10).

З метою вивчення змін інтерферонового статусу у хворих на ХГС у відповідь на різні методи лікування, через 3 місяці від початку лікування були проведені дослідження титру ІФН та його фракцій у 30 хворих зі слабкою активністю процесу (15 з них отримували тільки базисну терапію, 15 - аміксин на фоні базисної терапії) та 30 хворих з помірною активністю процесу (15 з них отримували тільки базисну терапію, 15 - аміксин на фоні базисної терапії). Дані представлені в табл. 4.10 та 4.11, на рис. 4.3.

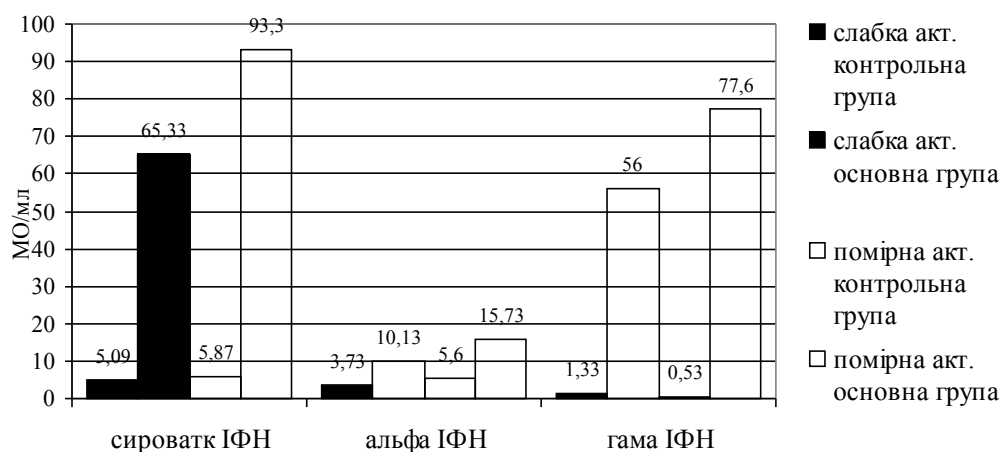


Рис. 4.3. Показники ІФН статусу у хворих на ХГС через 3 місяці в залежності від методу лікування та активності процесу.

Як видно з таблиці 4.10., показники ІФН статусу змінювались в

залежності від методу лікування. У процесі лікування аміксином спостерігалось достовірне підвищення рівня γ -ІФН та α -ІФН у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

Таблиця 4.10.

Показники інтерферонового статусу у здорових осіб та хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу в залежності від методу лікування (M±m).

Показники	Термін обстеження					здорові особи
	до початку лікування n=66	через 3 місяці		через 6 місяців		
		контрольна група, n=15	основна група, n=15	контрольна група, n=30	основна група, n=36	
Сир. ІФН, МО/мл	3,09±0,89	5,09±4,29	65,33±25,09*	4,27±2,52	94,78±25,47*	3,60±0,44
α-ІФН, МО/мл	2,73±0,81 ⁺	3,73±2,7 ⁺	10,13±5,4* ⁺	3,73±1,88 ⁺	22,44±9,16* ⁺	96,0±11,65
γ-ІФН, МО/мл	0,67±0,47 ⁺	1,33±2,12 ⁺	56,0±22,07* ⁺	0,67±1,07 ⁺	74,44±23,24* ⁺	192±23,29

Таблиця 4.11.

Показники інтерферонового статусу у здорових осіб та хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від методу лікування (M±m).

Показники	Термін обстеження					здорові особи
	до початку лікування n=94	через 3 місяці		через 6 місяців		
		контрольна група, n=15	основна група, n=15	контрольна група, n=30	основна група, n=30	
Сир. ІФН, МО/мл	3,19±0,44	5,87±4,52	93,3±31,7*	4,53±2,49	104,0±26,37*	3,60±0,44
α-ІФН, МО/мл	2,4±1,04 ⁺	5,6±4,58 ⁺	15,73±17,01* ⁺	4,27±2,38 ⁺	11,33±7,23* ⁺	96,0±11,65
γ-ІФН, МО/мл	1,11±0,54 ⁺	0,53±0,71 ⁺	77,6±25,9* ⁺	0,67±0,66 ⁺	93,47±27,66* ⁺	192±23,29

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками до початку лікування (P<0,05); ⁺ – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками здорових осіб (P<0,05).

сироваткового ІФН був 32 МО/мл, у 1 хворого (6,7%) – 16 МО/мл, у 28 хворих (86,7%) титр сироваткового ІФН залишався в межах норми (0-4 МО/мл).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, титр сироваткового ІФН також залишився практично в межах нормальних цифр $5,87 \pm 4,52$ МО/мл, також відмічалось переважання α -ІФН – $5,6 \pm 4,58$ МО/мл над γ -ІФН – $0,53 \pm 0,71$ МО/мл. У 1 хворого (6,7%) титр сироваткового ІФН був 32 МО/мл, у 2 хворих (13,3%) – 16 МО/мл, у 80% хворих титр сироваткового ІФН залишався в межах норми (0-4 МО/мл).

Через 3 місяці хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН збільшився: у 12 хворих (80%) ІФН визначався в титрах від 32 до 128 МО/мл (середній геометричний титр $65,33 \pm 25,09$ МО/мл), у 3 хворих (20%) титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ - фракції ІФН ($56,0 \pm 22,07$ МО/мл) над α -ІФН – $10,13 \pm 5,4$ МО/мл. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 3 місяці у хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН також збільшився: у 14 хворих (93,3%) ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $93,3 \pm 31,7$ МО/мл), тільки у 1 хворого (6,7%) титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ - ІФН ($77,6 \pm 25,9$ МО/мл) над α -ІФН – $15,73 \pm 17,01$ МО/мл. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 6 місяців від початку лікування проводили дослідження ІФН статусу у всіх хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували аміксин (3 курси) на фоні базисної терапії та тільки базисну терапію, а також у всіх хворих з помірною активністю процесу, що

отримували тільки базисну терапію, та у 30 хворих з помірною активністю процесу, що отримували аміксин на фоні базисної терапії. Дані представлені в табл. 4.10 та 4.11, на рисунку 4.4.

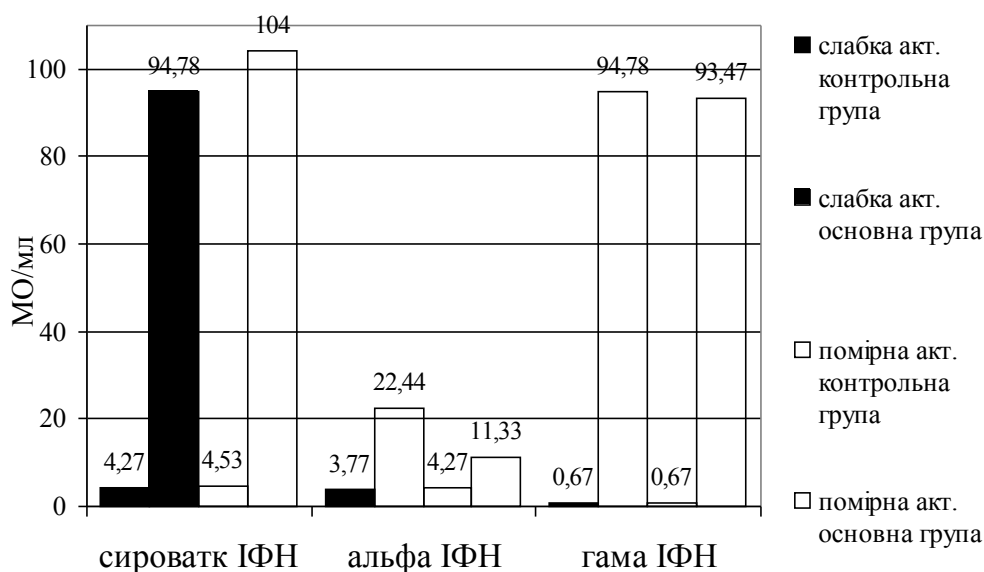


Рис. 4.4. Показники ІФН статусу у хворих на ХГС

через 6 місяців в залежності від методу лікування та активності процесу.

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, показники ІФН статусу практично не змінилися: титр сироваткового ІФН склав $4,27 \pm 2,52$ МО/мл, спостерігалось незначне переважання α -ІФН – $3,73 \pm 1,88$ МО/мл над γ -ІФН – $0,67 \pm 1,07$ МО/мл. У 4 хворих (13,3%) титр сироваткового ІФН був помірно збільшеним (16-32МО/мл), у 86,7% хворих титр сироваткового ІФН залишався в межах норми (0-4 МО/мл).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, ІФН статус також залишився практично без змін: титр сироваткового ІФН – $4,53 \pm 2,49$ МО/мл, також відмічалось переважання α -ІФН – $4,27 \pm 2,38$ МО/мл над γ -ІФН – $0,67 \pm 0,66$ МО/мл. У 4 хворих (13,3%) титр сироваткового ІФН визначався в межах 16-32 МО/мл, у 86,7% хворих титр сироваткового ІФН залишався в межах норми (0-4 МО/мл).

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримали 3 курси аміксину, було відмічене виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 31 хворого (86,1%) ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $94,78 \pm 25,47$ МО/мл), у 3 хворих (8,3%) титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ - ІФН ($74,44 \pm 23,24$ МО/мл) над α -ІФН – $22,44 \pm 9,16$ МО/мл. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

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

Резюме.

Результати вивчення ефективності аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу свідчать про те, що аміксин позитивно впливав на динаміку основних клініко-лабораторних показників.

При лікуванні аміксином хворих на ХГС протягом 6 місяців (3 курси аміксину) повна відповідь (нормалізація АлАТ та зникнення HCV RNA була досягнута у 80,6% хворих зі слабкою активністю та 40,6% з помірною активністю.

У хворих контрольної групи, які отримували тільки базисну терапію, біохімічна відповідь через 6 місяців від початку лікування відмічалась у 17 хворих (56,7%) зі слабкою активністю патологічного процесу та у 13 хворих (32,5%) з помірною активністю. Використання базисної терапії у

хворих на ХГС не впливало на реплікативну активність HCV.

При вивченні субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові встановлено, що через 6 місяців від початку лікування хворих на ХГС аміксином достовірно підвищувалась експресія антигенів CD3+ у 61,1% хворих зі слабкою активністю процесу CD4+ у 0,6% та CD16+ у 63,9% ($P < 0,05$); у хворих з помірною активністю процесу – відповідно у 71,9%, 75%, та у 67,2% пацієнтів у порівнянні з початковими показниками ($P < 0,05$). При цьому мало місце підвищення як відносного, так і абсолютного вмісту CD4+ та CD16+, підвищення імунорегуляторного індексу.

Крім того, виявлено достовірне зниження експресії антигенів CD8+ у 66,7% хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу та у 54,7% хворих з помірною активністю процесу ($P < 0,05$). Експресія антигенів CD19+ мала тенденцію до зниження, однак, залишалась підвищеною у порівнянні з показниками здорових осіб.

У хворих зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу, що отримали 3 курси аміксину, мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

Таким чином, отримані дані про динаміку субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС, які отримували аміксин. Свідчать про посилення CD4+ Т-клітинної проліферативної відповіді на антигени HCV, підвищення активності натуральних кілерів.

При визначенні фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХГС, які отримували аміксин, встановлено статистично достовірне ($P < 0,05$) збільшення фагоцитарного показнику як в групі хворих зі слабкою активністю патологічного процесу, так і в групі хворих з помірною активністю.

У хворих на ХГС, які отримували аміксин, спостерігалось підвищення цитотоксичної активності NK – клітин у порівнянні з

показниками до початку лікування більш виразне у хворих на ХГС з помірною активністю процесу.

Вивчення динаміки показників ІФН - статусу у хворих на ХГС, які отримували аміксин (3 курси) спостерігалось підвищення титрів сироваткового ІФН у 80% хворих зі слабкою активністю процесу та у 86,7% хворих на ХГС з помірною активністю процесу. Крім того, спостерігалось підвищення здібності лейкоцитів крові продукувати α -ІФН та γ -ІФН у відповідь на індукцію відповідними митогенами. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками здорових осіб ($P < 0,05$). При цьому спостерігалось переважання γ - фракції над α -фракцією у хворих на ХГС, які отримували тільки базисну терапію, показники ІФН – статусу практично не змінювались у порівнянні з показниками до початку лікування.

При зіставленні клінічної ефективності аміксину у хворих на ХГС та показників імунного статусу встановлено, що у хворих на ХГС з неповною відповіддю на лікування (наявність HCV RNA в крові) експресія антигенів CD3+, CD4+, CD16+ підвищувалася у порівнянні з показниками до початку лікування, знижувався вміст CD8+, однак, ці показники не досягали нормальних цифр.

Враховуючи імуномодельючу дію аміксину, яка сприяє зниженню дисбалансу імунного статусу у хворих на ХГС, виразну інтерфероніндукуючу дію з підвищенням титрів сироваткового ІФН та стимуляцією α -ІФН та γ -ІФН, можливо припустити, що більш тривале використання аміксину (6 та більше курсів) дозволить очікувати позитивної вірусологічної відповіді у більшій кількості хворих на ХГС з початково більш виразними порушеннями імунного статусу.

РОЗДІЛ V

Порівняльна ефективність терапії аміксином

хворих на ХГС В залежноСТІ від кількості курсів лікування.

Для оцінки ефективності досліджених методів терапії всі хворі були розділені на дві групи: основну групу (100 осіб) склали хворі, які одержували базисну терапію та аміксин, та контрольну групу (60 осіб), в якій хворі отримували тільки базисну терапію. У хворих основної групи слабка активність патологічного процесу встановлена у 36 хворих, у 64 хворих – помірна активність патологічного процесу. Хворі зі слабкою активністю процесу отримали 3 курси лікування аміксином, 34 хворих з помірною активністю процесу отримали 6 курсів лікування аміксином, 30 хворих з помірною активністю процесу отримали 9 курсів лікування аміксином. В контрольній групі у 30 пацієнтів спостерігалася слабка активність патологічного процесу, у 30 – помірна активність. Для порівняння показників імунного та ІФН – статусу було обстежено 30 практично здорових донорів.

Базисна терапія включала лікувально-охоронний режим, дієтичне харчування, полівітамінні комплекси, антиоксиданти, гепатопротектори. За показаннями застосовувалися спазмолітики, жовчогінні та ферментні препарати. Аміксин хворим основної групи призначали перорально по 0,125 на добу два дні підряд на тиждень на курс лікування, що триває 5 тижнів. Перерив між курсами 4 тижні.

Була проведена динамічна оцінка загальноприйнятих біохімічних показників у хворих з помірним ступенем активності після проведення 3 курсів лікування аміксином, 6 та 9 курсів лікування аміксином. Дані представлені в таблиці 5.1.

Як видно з таблиці 5.1, у хворих з помірним ступенем активності, що одержали 3 курси лікування аміксином, концентрація загального білірубіну знизилася до $13,67 \pm 0,73$ мкмоль/л, активність АлАТ досягла

Динаміка біохімічних показників у хворих на ХГС з помірною активністю процесу
в залежності від кількості курсів лікування аміксином (M±m).

Показники	Терміни спостереження			
	До початку лікування n = 64	3 курси аміксину n=64	6 курсів аміксину n=34	9 курсів аміксину n=30
Білірубін загальний, мкмоль/л	21,2±1,4	13,67±0,73*	12,86±0,64*	12,82±0,71*
АлАТ, ммоль/л	3,48±0,1	0,7±0,05*	0,65±0,04*	0,61±0,06*
Тимолова проба, одиниці	5,8±0,9	3,83±0,09*	3,54±0,07*	3,49±0,06*
Загальний білок, г/л	61,83±0,52	72,4±0,39*	74,7±0,42*	74,8±0,44*
Альбумін, г/л	32,1±0,60	52,0±0,36*	53,1±0,38*	53,5±0,37*
Глобулін, г/л	29,7±0,68	20,5±0,27*	19,6±0,24*	19,2±0,27*
А/Г індекс	1,09±0,04	2,54±0,04*	2,71±0,05*	2,80±0,05*

Примітка: * - різниця показників статистично достовірна порівнянні з показниками до початку лікування (P<0,05);

верхньої межі норми $0,7\pm 0,05$ ммоль/л ч у 46 хворих (71,9%), тимолова проба $3,83\pm 0,09$ од.

У хворих, що отримали 6 курсів аміксину, відмічалось зниження концентрації загального білірубину до $12,86\pm 0,64$ мкмоль/л. Активність АлАТ знизилась до нормальних цифр та склала $0,65\pm 0,04$ ммоль/л ч (5,4 рази у порівнянні з показником до початку лікування). Відмічалась незначна позитивна динаміка показників протейнограми.

У хворих, що отримали 9 курсів лікування аміксином, концентрація загального білірубину склала $12,82\pm 0,71$ мкмоль/л, активність АлАТ $0,61\pm 0,06$ ммоль/л ч, тимолова проба $3,49\pm 0,06$ одиниць. Спостерігалось підвищення концентрації загального білку до $74,8\pm 0,44$ г/л і альбуміну до $53,5\pm 0,37$ г/л, зниження вмісту глобуліну до $19,2\pm 0,27$ г/л і підвищення альбуміно-глобулінового індексу до $2,80\pm 0,05$. Таким чином, у більшості хворих, які отримали 9 курсів лікування аміксином, відмічалась нормалізація загальноприйнятих біохімічних показників.

Патогенетичним обґрунтуванням для продовження курсу лікування аміксином (6 курсів та більше) у хворих на ХГС з помірною активністю процесу через 6 місяців від початку лікування (3 курси) є наступні критерії: неповна відповідь (наявність або біохімічної, або вірусологічної відповіді) у 38 (59,4%) хворих, дисбаланс імунної системи (зниження експресії антигенів CD4+, CD16+ та зниження експресії CD8+ та CD19+ у порівнянні з показниками здорових осіб), зниження цитотоксичної активності НК – клітин та дисбаланс системи інтерферону.

5.1 Оцінка клінічної ефективності аміксину у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів лікування.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за критеріями відповідно рекомендаціям Європейської групи з вивчення печінки (Euroher, 1996).

– Біохімічна відповідь – нормалізація рівня АлАТ під впливом

лікування.

- Вірусологічна відповідь – зникнення HCV RNA в результаті лікування;
- Первинна ремісія – нормалізація активності АлАТ в ході лікування, незалежно від того, зберігалась ремісія до кінця лікування, чи ні.
- Відповідь на момент закінчення лікування – ефективність лікування оцінюють на момент закінчення курсу лікування.
- Стійка відповідь – збереження нормального рівня АлАТ та негативного результату тесту на HCV RNA через 6 місяців після завершення курсу лікування;
- Відсутність реакції – відсутність біохімічної або вірусологічної відповіді на момент закінчення курсу лікування.
- Рецидив захворювання – відповідь на момент закінчення лікування з наступною появою HCV RNA в сироватці крові з ознаками (або без них) біохімічної активності протягом перших 6 місяців після закінчення лікування.

Дані таблиць 5.2. та 5.3. свідчать про те, що 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 зі слабкою активністю (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.

Динамічна оцінка клінічної ефективності терапії аміксином хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю процесу в залежності від методу лікування.

Групи хворих	первинна ремісія		відповідь на момент закінчення курсу лікування		стійка відповідь		рецидив		відсутність реакції	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хворі зі слабкою активністю процесу, що отримали 3 курси аміксином, n=36	22	61,1	31	86,1	29	80,6	7	19,4	–	–
Хворі зі слабкою активністю процесу, що отримали тільки базисну терапію, n=30	12	40	17	56,7	3	10	14	46,7	5	16,7
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 3 курси аміксином, n=64	28	43,8	46	71,9	продовження лікування		9	14,1	–	–
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 6 курсів аміксину, n=34	17	50	28	82,4	21	61,8	7	20,6	–	–
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 9 курсів аміксину, n=30	11	36,7	27	90,0	25	83,3	2	6,7	–	–
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали тільки базисну терапію, n=30	9	30	13	32,5	5	16,7	8	26,7	8	26,7

Примітка: * - різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками хворих, що отримували тільки базисну терапію (P<0,05)

Вірусологічна оцінка ефективності терапії аміксином хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів аміксину.

Групи хворих	Термін спостереження						
	Після закінчення початкового курсу лікування аміксином		Після завершення повного курсу лікування аміксином		Через півроку після закінчення курсу лікування аміксином		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хворі зі слабкою активністю процесу, що отримали 3 курси аміксином, n=36	НСV - позитивні	25	69,4	7	19,4	12	33,3
	НСV - негативні	11	30,6	29	80,6	24	66,7
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 3 курси аміксином, n=64	НСV - позитивні	43	67,2	38	59,4	продовження лікування	
	НСV - негативні	21	32,8	26	40,6		
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 6 курсів аміксину, n=34	НСV - позитивні	19	55,9	16	47,1	12	35,3
	НСV - негативні	15	44,1	18	52,9	22	64,7
Хворі з помірною активністю процесу, що отримали 9 курсів аміксину, n=30	НСV - позитивні	24	80,0	7	23,3	8	26,7
	НСV - негативні	6	20,0	23	76,7	24	80

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 ($P < 0,05$).

Проведення лікування з використанням тільки базисної терапії не впливало на вірусологічну відповідь: у всіх хворих, що не отримували аміксин, вірусемія зберігалась (рис. 5.1.)

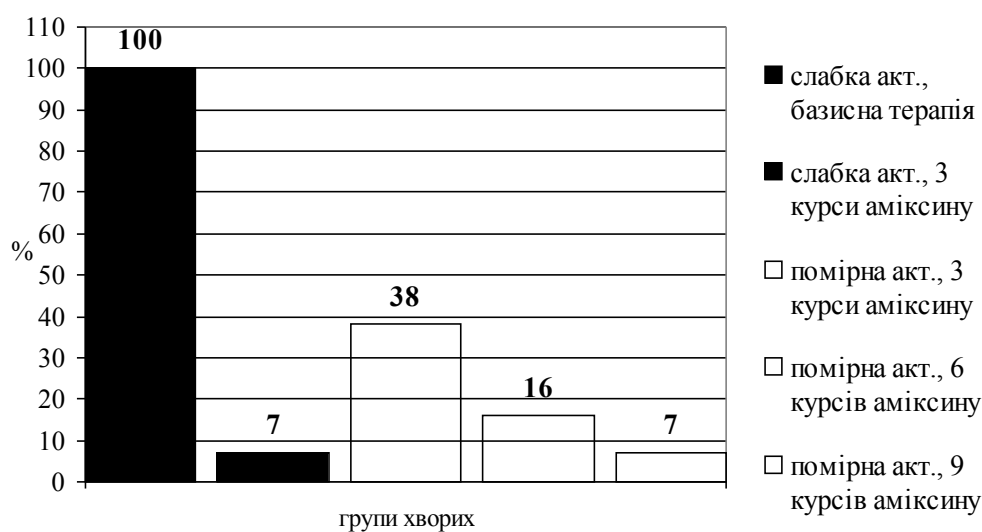


Рис. 5.1. Частота виявлення НСВ РНК в динаміці у хворих на ХГС в залежності від методу терапії.

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,.

Під впливом лікування стан структури печінки за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини залишався стабільним (у порівнянні з показниками до початку лікування).

У хворих з помірною активністю процесу збільшення розмірів печінки виявлено у 74 пацієнтів (86,25%), зміна ехоструктури (мілко-, середньо- та крупнозерниста) – у 66 пацієнтів (70,21%), збільшення розмірів селезінки – у 35 хворих (37,23%), розширення діаметру порталльної вени спостерігалось у 8 (8,51%).

5.2. Вплив аміксину на показники імунного статусу, цитотоксичну активність NK – клітин та рецепторну чутливість Т-лімфоцитів в залежності від кількості курсів лікування.

Оцінка впливу аміксину у хворих на ХГС з помірною активністю процесу на показники імунного статусу проведена після закінчення 3, 6 та 9 курсів аміксину (табл. 5.4.)

Дані таблиці 5.4. свідчать про те, що субпопуляційний склад периферичної крові у хворих на ХГС з помірною активністю процесу при збільшенні курсів аміксину характеризувався підвищенням експресії антигенів CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу, після 9 курсів аміксину практично наблизились до норми. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

Крім того, у хворих на ХГС, які отримували аміксин, спостерігалась статистично достовірне зниження експресії антигенів CD8+ та CD19+ ($P < 0,05$). У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, які отримали 6 та 9 курсів аміксину мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

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.

Таблиця 5. 4.

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

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
1	2	3	4	5	6
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,50$	$6,1 \pm 0,20^+$	$6,4 \pm 0,23$	$6,78 \pm 0,22$	$6,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$42,6 \pm 1,2^+$	$32,1 \pm 1,20^*$	$29,5 \pm 0,98^*$	$32,6 \pm 0,99^*$	$31,2 \pm 1,04$
Лімфоцити, абс.	$1,9 \pm 0,03$	$1,8 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,04$	$1,86 \pm 0,02$	$1,86 \pm 0,05$
CD3+, %	$36,7 \pm 2,6^+$	$56,1 \pm 2,1^{*+}$	$55,47 \pm 2,04^{*+}$	$68,19 \pm 1,98^*$	$71,8 \pm 1,92$
CD3+, абс.	$0,82 \pm 0,02^+$	$1,2 \pm 0,02^{*+}$	$1,41 \pm 0,07^*$	$1,50 \pm 0,12^*$	$1,52 \pm 0,01$
CD4+, %	$24,8 \pm 2,81^+$	$35,4 \pm 1,54^{*+}$	$37,1 \pm 1,62^*$	$40,5 \pm 1,58^*$	$41,2 \pm 1,5$
CD4+, абс.	$0,25 \pm 0,02^+$	$0,51 \pm 0,05^{*+}$	$0,59 \pm 0,03^{*+}$	$0,62 \pm 0,04^{*+}$	$0,78 \pm 0,06$
CD8+, %	$26,5 \pm 1,3^+$	$22,2 \pm 1,4^*$	$21,9 \pm 1,42^*$	$20,8 \pm 1,65^*$	$20,5 \pm 1,3$
CD8+, абс.	$0,45 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,02$
CD4+/CD8+	$0,96 \pm 0,01^+$	$1,7 \pm 0,05^*$	$1,85 \pm 0,17^*$	$2,1 \pm 0,13^*$	$2,25 \pm 0,23$
CD16+, %	$4,8 \pm 1,28^+$	$8,9 \pm 0,36^{*+}$	$9,7 \pm 1,02^{*+}$	$13,79 \pm 0,92^*$	$14,1 \pm 1,6$
CD16+, абс.	$0,15 \pm 0,03$	$0,17 \pm 1,7$	$0,19 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,02$
CD19+, %	$16,5 \pm 1,24^+$	$11,5 \pm 1,7^*$	$11,3 \pm 1,24^*$	$10,9 \pm 1,13^*$	$10,8 \pm 1,2$
CD19+, абс.	$0,37 \pm 0,14$	$0,26 \pm 0,15$	$0,27 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,19$
IgA г/л	$2,1 \pm 0,15$	$1,88 \pm 0,21$	$2,0 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,40$	$1,9 \pm 0,16$

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6
IgM г/л	$2,2 \pm 0,23^+$	$2,07 \pm 0,29$	$1,56 \pm 0,38$	$1,26 \pm 0,30$	$1,18 \pm 0,35$
IgG г/л	$23,2 \pm 1,14^+$	$19,98 \pm 0,34^{*+}$	$16,2 \pm 0,44^{*+}$	$12,1 \pm 0,32^{*+}$	$10,8 \pm 0,02$

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).

Аналіз динаміки активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС, які отримували аміксин (табл. 5.4) довів статистично достовірне збільшення фагоцитарного показника у порівнянні 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 мережі коливань у здорових осіб.

Для оцінки впливу аміксину на рецепторну чутливість Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження, який оснований на тому, що субпопуляція „активних” Т-лімфоцитів є найбільш лабільною в функціональному відношенні. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, які навантажені аутоантигенами або препаратом, відбувається зміна їх здібності зв'язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барану. Ступінь зниження кількості активних Е-РУК, які можуть реагувати з еритроцитами барана (інверсія рецепції до цього антигену), дозволяє виявити ступінь зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів [218].

Облік результатів проводили з визначенням індексу зсуву. Використання індексу зсуву дозволяє виключити вплив висхідного функціонального стану імунокомпетентних клітин в групах хворих з різним рівнем імунореактивності.

Вивчення зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей та в групах досліджень показало, що даний показник у здорових людей склав $3,5 \pm 1,20$ %, у хворих на ХГС по закінченні курсу лікування аміксином: у хворих, які отримали 3 курси аміксину – $3,75 \pm 1,48$ %, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно – $11,55 \pm 0,84$ % та $17,5 \pm 1,56$ %. Встановлено, що рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС в 2й та 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 більш).

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (Рис.5.2). У хворих, які отримали 6 и 9 курсів лікування цей показник був достовірно вищим, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування аміксином ($p < 0,05$).

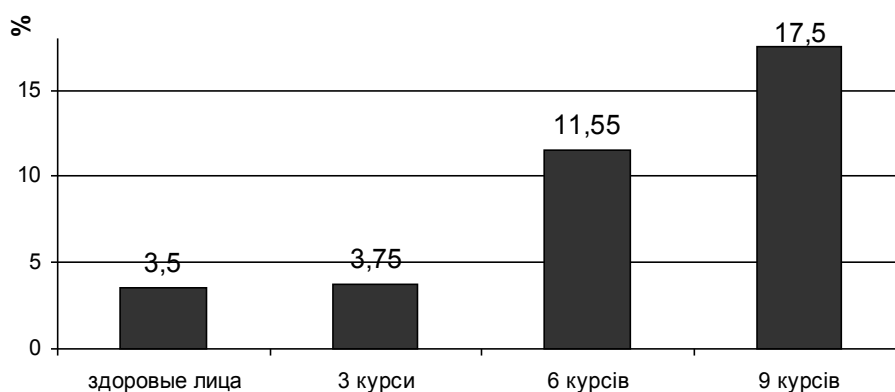


Рис. 5.2. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів в залежності від кількості проведених курсів лікування.

З представленого рисунка видно, що зміни рецепції «активних» Т-клітин до аміксину в тесті навантаження свідчать про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ХГС.

Встановлено, що цитотоксична активність НК- клітин знаходиться в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК - клітин була вищою у хворих, які отримали більше 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК- клітин до початку лікування склала $29,6 \pm 2,0\%$, у хворих, що отримали 3 курси аміксину, - $42,6 \pm 0,9\%$, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно $44,7 \pm 1,24\%$ та $46,1 \pm 1,80\%$. Цитотоксична активність НК- клітин практично нормальних цифр, але не перевищувала межі коливань у здорових осіб (рис. 5.2).

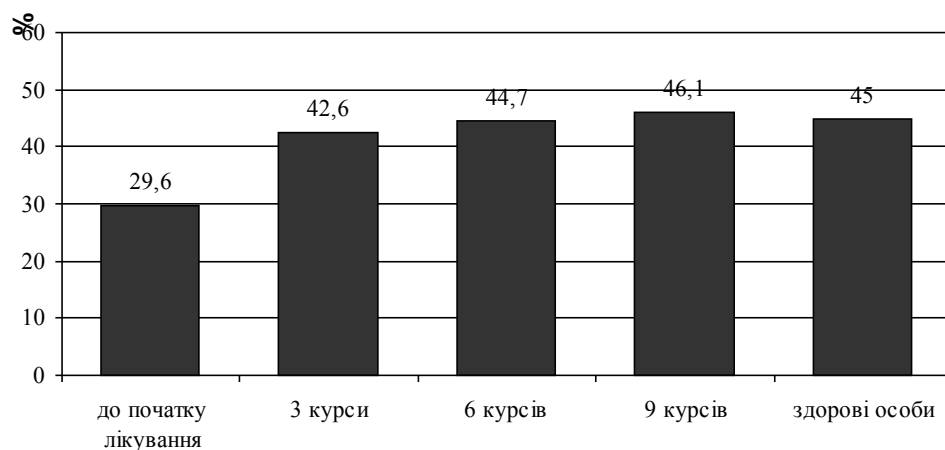


Рис. 5.3. Динаміка цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів аміксіну

Крім того, виявлений зворотній взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності та зв'язуванням аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів: найбільш високий рівень зв'язування аміксіну спостерігався при низькій цитотоксичній активності НК – клітин ($r = -0,813$, $P < 0,05$).

Встановлена залежність ряду імунологічних показників від рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5.

Імунологічні показники
у хворих на ХГС в залежності від рівня зв'язування аміксіну
рецепторами Т-лімфоцитів ($M \pm m$).

Показник	Рівень зв'язування			
	2-8%	10-14%	Більше 16%	Здорові особи
1	2	3	4	5
лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$6,1 \pm 0,20$	$6,4 \pm 0,23$	$6,78 \pm 0,22$	$6,80 \pm 0,26$
лімфоцити, %	$32,1 \pm 1,02$	$29,5 \pm 0,98$	$32,6 \pm 0,99$	$31,2 \pm 1,04$
лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,48 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,18$
CD3+, %	$56,1 \pm 2,1^*$	$55,47 \pm 2,04^*$	$68,19 \pm 1,98^*$	$71,8 \pm 1,92$
CD4+, %	$35,4 \pm 1,54$	$37,1 \pm 1,62$	$40,5 \pm 1,58$	$41,2 \pm 1,5$
CD8+, %	$22,2 \pm 1,4$	$21,9 \pm 1,42$	$20,8 \pm 1,65$	$20,5 \pm 1,3$

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

CD4+/ CD8+	1,7±0,05*	1,85±0,17*	2,1±0,13*	2,25±0,23
CD16+, %	8,9±0,36*	9,7±1,02*	13,79±0,92*	14,1±0,88
CD19+, %	11,5±1,7*	11,3±1,24*	10,9±1,13*	10,8±1,2
Фагоцитарний показник, %	39,3±1,06*	44,9±1,43*	59,2±1,50*	63,0±1,53
цитотоксична активність НК-клітин, %	42,6±0,9	44,7±1,24	46,1±1,80	45,0±1,50
IgA г/л	1,88±0,15	2,0±0,14	1,80±0,40	1,9±0,16
IgM г/л	2,07±0,29*	1,56±0,38*	1,26±0,30*	1,18±0,35
IgG г/л	19,98±0,34	16,2±0,44	12,1±0,32	10,8±0,02

Примітка: * - різниця показників статистично достовірна у порівнянні зі здоровими особами та в залежності від кількості курсів лікування аміксином P_{1-4} , P_{2-4} , P_{3-4} , $< 0,05$.

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 ($P<0,05$).

5.3. Вплив аміксину на показники інтерференового статусу в залежності від кількості курсів лікування.

Для вивчення впливу аміксину на функціональний стан системи інтерферону в залежності від кількості курсів аміксину у хворих на ХГС з помірною активністю процесу показники ІФН – статусу визначали в динаміці хвороби: до початку лікування, після проведення 3 курсів лікування аміксином, 6 та 9 курсів лікування (табл. 5.6., рис. 5.3)

У 30 хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримали на цей час 3 курси аміксину, відмічалось виразне збільшення титру

Показники інтерферонового статусу у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів лікування аміксином ($M \pm m$).

Показники	Групи обстеження				
	до початку лікування n=94	3 курси аміксину, n=30	6 курсів аміксину, n=34	9 курсів аміксину n=30	здорові особи
Сироватковий ІФН, МО/мл	3,19±0,44	104,0±26,37*	84,77±22,68* ⁺	6,27±4,26	3,60±0,44
α-ІФН, МО/мл	2,4±1,04 ⁺	11,33±7,23* ⁺	65,41±20,22* ⁺	5,60±4,09 ⁺	96,0±11,65
γ-ІФН, МО/мл	1,11±0,54 ⁺	93,47±27,66* ⁺	19,29±10,88* ⁺	1,33±1,02 ⁺	192±23,29

Примітка: * – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$);

⁺ – різниця показників статистично достовірна порівняно з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

сироваткового ІФН – у 26 хворих (86,7%) ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $104,0 \pm 26,37$ МО/мл), тільки у 2 хворих (6,7%) титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ - фракції ($93,47 \pm 27,66$ МО/мл) над α - фракцією – $11,33 \pm 7,23$ МО/мл. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

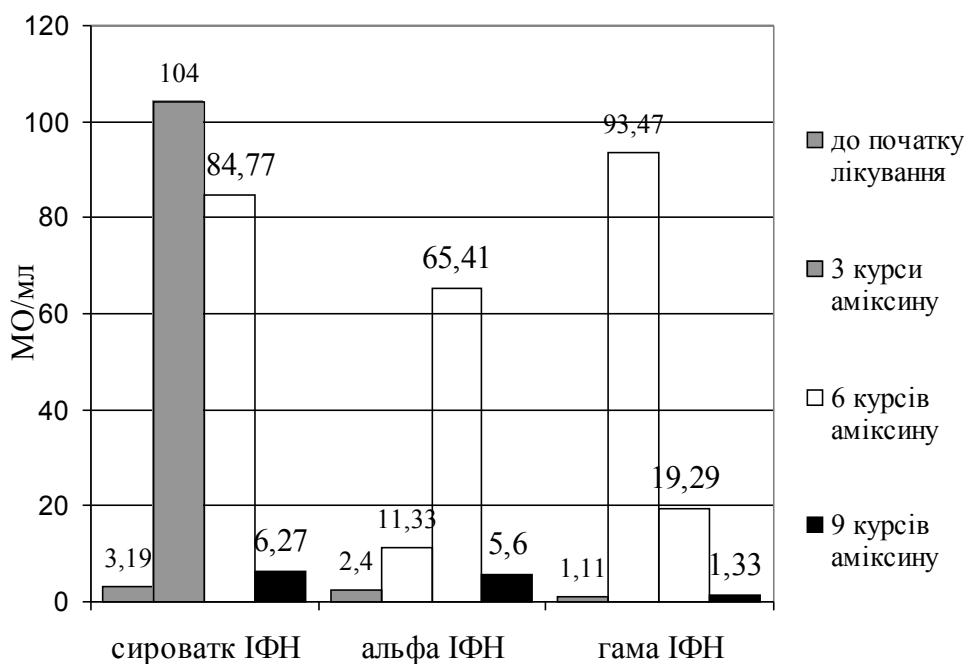


Рис. 5.2. Динаміка показників ІФН статусу хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів лікування аміксином.

Через 12 місяців від початку лікування (6 курсів аміксину) у хворих на ХГС з помірною активністю процесу середній геометричний титр сироваткового ІФН залишався високим $84,77 \pm 22,68$ МО/мл, переважав вміст α -ІФН $65,41 \pm 20,22$ МО/мл над γ -ІФН – $19,29 \pm 10,88$ 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 $6,27 \pm 4,26$ МО/мл, вміст ІФН α $5,60 \pm 4,09$ МО/мл, ІФН γ – $1,33 \pm 1,02$ 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 НК – 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 НК – клітин та наявністю HCV RNA ($r = -0,618$, $P < 0,05$). Має місце прямий взаємозв'язок між титром γ - ІФН та субпопуляцію CD4+ - лімфоцитів ($r = 0,773$, $P < 0,05$).

Встановлений виразний зворотній взаємозв'язок між рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та цитотоксичною активністю НК – клітин ($r = -0,813$, $P < 0,05$).

Аналіз отриманих даних показав наявність виразного прямого взаємозв'язку між кількістю курсів аміксину та рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів ($r = 0,945$, $P < 0,05$).

Резюме.

Вивчення ефективності аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС з помірною активністю патологічного процесу в залежності від кількості курсів аміксину виявило позитивний вплив препарату на динаміку клініко-біохімічних, імунологічних показників та вірусологічну відповідь.

При лікуванні аміксином хворих на ХГС протягом 6 місяців (3 курси аміксину) повна відповідь (нормалізація АЛАТ та зникнення HCV RNA була досягнута у 40,6% з помірною активністю, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів лікування – відповідно 52,9% та 76,7% пацієнтів. Рецидив відмічались у 14% хворих, які отримали 3 курси аміксину, у 20,6% хворих, які отримали 6 курсів аміксину та у 6,7% хворих, які отримали 9 курсів аміксину. Стійка відповідь на лікування встановлена у 21 пацієнта (61,8%), які отримали 6 курсів аміксину та у 25 хворих (83,3%), які отримали 9 курсів лікування аміксином.

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС при збільшенні кількості курсів аміксином характеризувався підвищенням експресії антигенів CD3+, CD4+, CD16+ та імунорегуляторного індексу. Після закінчення 9 курсів лікування аміксином вказані показники практично наблизились до нормальних цифр. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

В процесі лікування аміксином спостерігалось статистично достовірне зниження експресії антигенів CD8+ та CD19+ ($P < 0,05$). У хворих на ХГС з помірною активністю, які отримали 6 та 9 курсів аміксину мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

У хворих, які отримали 6 та 9 курсів лікування аміксином спостерігалось зниження рівня IgM та IgG у порівнянні з показниками до початку лікування. Суттєвих змін рівня IgA не спостерігалось.

Аналіз динаміки активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС, які отримували аміксин, виявив статистично достовірне збільшення фагоцитарного показника у порівнянні 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.

Крім того встановлено, що цитотоксична активність НК- клітин знаходиться в певній залежності від кількості проведених курсів лікування.

Цитотоксична активність НК - клітин була вище у хворих, які отримали більше 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК- клітин у хворих, які отримали 9 курсів аміксину, практично досягла нормальних цифр, але не перевищувала мережі коливань у здорових осіб.

Аналіз різного рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів показав, що у хворих на ХГС, які отримували 6 та 9 курсів лікування, рівень зв'язування препарату був достовірно вище, ніж у хворих, які отримували 3 курси лікування.

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 ($P < 0,05$).

Один з об'єктивних критеріїв лікування аміксином – це позитивна динаміка в процесі лікування рівня ІФН. При збільшенні кількості курсів спостерігалось підвищення титрів сироваткового ІФН та його фракцій. Після закінчення 9 курсів лікування аміксином показники ІФН – статусу практично досягли норми.

Таким чином, тривале лікування аміксином (6 та 9 курсів) сприяло зменшенню дисбалансу імунної системи та показників ІФН статусу.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як в процесі подавання антигену, так і при реалізації імунної відповіді – ефektorних реакціях [17, 19, 21, 30, 32, 70].

Відомо, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами

заснований на здатності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих рецепторів, які розпізнають антиген, що знаходяться на їх поверхні. Ефективне розпізнавання на клітинах, що презентують антиген супроводжується міжклітинним контактом і формуванням імунологічного «синапсу» - структурованої зони контакту між клітинами, що забезпечує здійснення тої або іншої форми імунологічного розпізнавання та пов'язаної з ним сигналізації [35, 38, 39].

Процес передачі сигналу включає 5 етапів: зв'язування з лігандом, активація сигналу, перетворення сигналу, активація ефектору, ослаблення сигналу. Порушення передачі сигналу на кожному з цих етапів можуть привести до патологічних процесів та захворювань [24].

Складні процеси міжклітинної взаємодії виникають й на наступному етапі специфічної імунної відповіді – ефекторних реакціях. Відповідь ефекторних клітин Т-хелперів (CD4+-лімфоцитів) визначає подальшу форму імунної відповіді: клітинну або гуморальну [29, 46, 47, 50, 58].

Міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи – цитокінами. Різноманітність дії медіаторів, що продукуються Тх1 та Тх2 клітинами, забезпечує динамічну рівновагу функції цих клітин. Порушення рівноваги субпопуляцій Т-хелперів або одночасне включення Тх1 и Тх2 призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імунопатологічних реакцій [47, 49, 57, 58, 59].

Важливішим регуляторним цитокіном, який підтримує баланс між Тх1 и Тх2, є ІЛ-12 та ІФН- γ . Порушення балансу продукції цитокінів Тх1 та Тх2 клітинами займає важливіше місце в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV - інфекції [11, 50].

Вивчення вмісту в сироватці крові цитокінів Тх1 типу (ІЛ-2 и ІФН- γ) та Тх2 типу (ІЛ-4) у хворих на гепатит С показало значну роль Тх2 і переважання реакцій гуморального імунітету. Переважання реакцій гуморального імунітету призводить, на відміну від клітинно-опосередкованих реакцій імунітету, не до елімінації інфікованих вірусом клітин, а до тривалого співіснування вірусу в

організмі та до хронізації процесу [23, 50, 51, 52, 59].

Субпопуляція нормальних кілерів (NK-клітини) є важливим фактором комплексу міжклітинних взаємодій в противірусному захисті.

Ефекторні функції NK-клітин – цитотоксичність (у відношенні клітин-мішеней) та продукція цитокінів. NK-клітини опосередковують цілий ряд регуляторних взаємодій із іншими клітинами організму і є одним з основних джерел інтерферону [68, 69, 70, 71].

На думку багатьох дослідників одним з вирішальних факторів хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерфероногенезу [28, 70, 93]. Інтерферони грають важливу регуляторну роль у зберіганні імунного гомеостазу. Дія інтерферонів на імунокомпетентні клітини включає до себе їх активацію та вплив на диференцію, модуляцію клітинних функцій та рецепторний апарат клітин імунної системи. З іншої сторони, інтерферон впливає на чутливість клітин-мішеней до дії клітин - ефекторів імунної відповіді (цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги, NK-клітини) [15, 18, 53,].

Отримані дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи до визначення прогностично значних показників імунітету та можливостей їх корекції. Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісній залежності з біохімічними процесами, що протікають на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії. Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи до можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів із імуномодулюючою та інтерферонстимулюючою дією.

З цих позицій останніми роками надається велика увага вивченню й впровадженню в практику нового класу імунорегуляторних препаратів – індукторів ІФН [167, 168, 169].

Біологічні ефекти інтерфероногену «Аміксин» включають стимуляцію інтерфероногенезу, противірусну та імуномодулюючу дію. Аміксин впливає на Т-клітини, викликає синтез інтерферонів I та II типів [170, 184, 185, 189].

Результати клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив аміксину на перебіг хвороби у хворих на ХГС [2, 16].

В літературних джерелах є припущення про те, що при тривалому використанні аміксину можливо очікувати позитивну вірусологічну відповідь у більшій кількості хворих з початково більш виразними порушеннями імунної відповіді.

Враховуючи це, нам вважається важливим дослідити не тільки клінічну ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу в залежності від кількості курсів лікування, але й вплив препарату на деякі процеси міжклітинної взаємодії. Відомостей про вплив аміксину на рецепторну чутливість Т-лімфоцитів в залежності від тривалості терапії хворих на ХГС в доступній нам літературі не виявлено.

Під нашим наглядом знаходилося 160 хворих на хронічний гепатит С (із слабкою та помірною активністю патологічного процесу). Для порівняння клінічних проявів, біохімічних показників і серологічних маркерів контрольну групу склали 60 хворих на хронічний гепатит С, що одержували базисну терапію. Показники імунограми, рівень інтерферону та його фракцій порівнювали з відповідними показниками 30 практично здорових осіб.

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 вітчизняний індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин». На курс лікування, що триває 5 тижнів, призначали аміксин по 0,125 на добу два дні підряд на тиждень. Перерви між курсами 4 тижні.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за критеріями відповідно

рекомендаціям Європейської групи з вивчення печінки (Euroher, 1996).

Враховуючи можливий вплив аміксину на рецепторну чутливість Т-лімфоцитів та деякі процеси міжклітинної взаємодії, нами було проведено вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на ХГС в залежності від метода лікування та активності патологічного процесу. Крім того, вивчені імунологічні показники у хворих на ХГС з помірною активністю процесу в залежності від кількості курсів лікування (3, 6 та 9 курсів аміксину).

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 імуnoreгуляторного 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 НК – клітин.

Встановлені зміни імунного статусу були більш виразні 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 [14, 28, 95]. Недостатність клітинної проліферативної відповіді супроводжується активацією 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 вже через 3 місяці від початку лікування мало місце достовірне підвищення експресії антигенів на лімфоцитах CD3+, CD4+, CD16+ та імуnoreгуляторного індексу. 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, мала місце тенденція до зниження CD8+ та CD19+, однак достовірної різниці показників у порівнянні з показниками до початку лікування не спостерігалось ($P>0,05$).

Вивчення експресії поверхневих антигенів лімфоцитів периферичної крові показало у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримали 3 курси аміксину (через 6 місяців від початку лікування), значне підвищення експресії антигенів CD3+ у 22 хворих (61,1%), CD4+ та CD16+ – відповідно у 29 (80,6%) та 23 пацієнтів (63,9%). Зниження експресії антигенів CD8+ спостерігалось у 24 хворих (66,7%), CD19+ – у 26 пацієнтів (72,2%). Різниця вказаних показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна ($P<0,05$)

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

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, які отримували тільки базисну терапію, мала місце тільки деяка тенденція до нормалізації субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у порівнянні з показниками до початку лікування, однак, достовірної різниці показників не спостерігалось ($P>0,05$).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу після закінчення початкового курсу лікування аміксином (через 3 місяці від початку лікування) підвищення проценту клітин експресуючих антигени CD3+ спостерігалось у 38 хворих (59,4%), CD4+ та CD16+ відповідно у 39 пацієнтів (61%) та 35 хворих (54,7%). Зниження проценту клітин експресуючих антигени CD8+

спостерігалось у 30 хворих (46,9%), CD19+ – у 31 хворого (48,4%). Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, які отримали 3 курси аміксину (через 6 місяців від початку лікування) 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%). Зниження проценту клітин експресуючих антигени CD8+ відмічалось у 35 хворих (54,7%), CD19+ – у 37 пацієнтів (57,8%). Різниця показників у порівнянні з показниками до початку лікування статистично достовірна ($P < 0,05$). Також мало місце достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у порівнянні з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

У хворих на ХГС з 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, що свідчить про залежність показників клітинного імунітету від початкового рівня.

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.

Аналіз динаміки активності фагоцитарних реакцій у хворих на ХГС, які отримували аміксин довів статистично достовірне збільшення фагоцитарного

показника у порівнянні 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 мережі 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 $3,5 \pm 1,20$ %, у хворих на ХГС по закінченні курсу лікування аміксином: у хворих, які отримали 3 курси аміксину – $3,75 \pm 1,48$ %, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно – $11,55 \pm 0,84$ % і $17,5 \pm 1,56$ %. 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 більш).

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

Встановлено, що цитотоксична активність НК- клітин знаходиться в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК - клітин була вище у хворих, які отримали більше 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК- клітин практично нормальних цифр, але не перевищувала мережі коливань у здорових осіб.

Крім того, виявлений зворотній взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності та зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів: найбільш високий рівень зв'язування аміксину відбувався при низькій цитотоксичній активності НК – клітин ($r = - 0,813$, $P < 0,05$).

Встановлена залежність ряду важливіших імунологічних показників від

рівня зв'язування аміксіну 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 ($P < 0,05$).

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 у хворих на хронічний гепатит С в динаміці хвороби. Активність ІФН була виражена в міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл), результати титрування проб ІФН обробляли шляхом визначення середнього геометричного титру.

У хворих на ХГС до початку лікування відмічався низький вміст (в межах норми) загального ІФН та значно знижена здібність продукувати α - та γ -ІФН.

У хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримали на цей час 3 курси аміксіну, відмічалось виразне збільшення титру сироваткового ІФН (середній геометричний титр $104,0 \pm 26,37$ МО/мл). Спостерігалось переважання γ - фракції ($93,47 \pm 27,66$ МО/мл) над α -фракцією – $11,33 \pm 7,23$ МО/мл. Підвищення γ -ІФН характеризує високу активність Тх1-ефекторної системи імунітету. Різниця показників статистично достовірна у порівнянні з показниками до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 12 місяців від початку лікування (6 курсів аміксіну) у хворих на ХГС з помірною активністю процесу середній геометричний титр сироваткового ІФН залишався високим $84,77 \pm 22,68$ МО/мл, переважав вміст α -ІФН $65,41 \pm 20,22$ МО/мл над γ -ІФН – $19,29 \pm 10,88$ 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 $6,27 \pm 4,26$ МО/мл, вміст ІФН α $5,60 \pm 4,09$ МО/мл, ІФН γ – $1,33 \pm 1,02$ 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. При вивченні кореляційних зв'язків між показниками імунного та ІФН статусу й вірусологічною відповіддю був виявлений виразний прямий зв'язок між титром α - ІФН та кількістю НК – 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 НК – клітин та наявністю HCV RNA ($r = -0,618$, $P < 0,05$). Має місце прямий взаємозв'язок між титром γ - ІФН та субпопуляцію CD4+ - лімфоцитів ($r = 0,773$, $P < 0,05$). Встановлений виразний зворотній взаємозв'язок між рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів та цитотоксичною активністю НК – клітин ($r = -0,813$, $P < 0,05$). Аналіз отриманих даних показав наявність виразного прямого взаємозв'язку між кількістю курсів аміксину та рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів ($r = 0,945$, $P < 0,05$).

Можлива роль індуктору ендogenous інтерферону „Аміксин” в процесах міжклітинної взаємодії схематично представлена на рисунку 6.1.

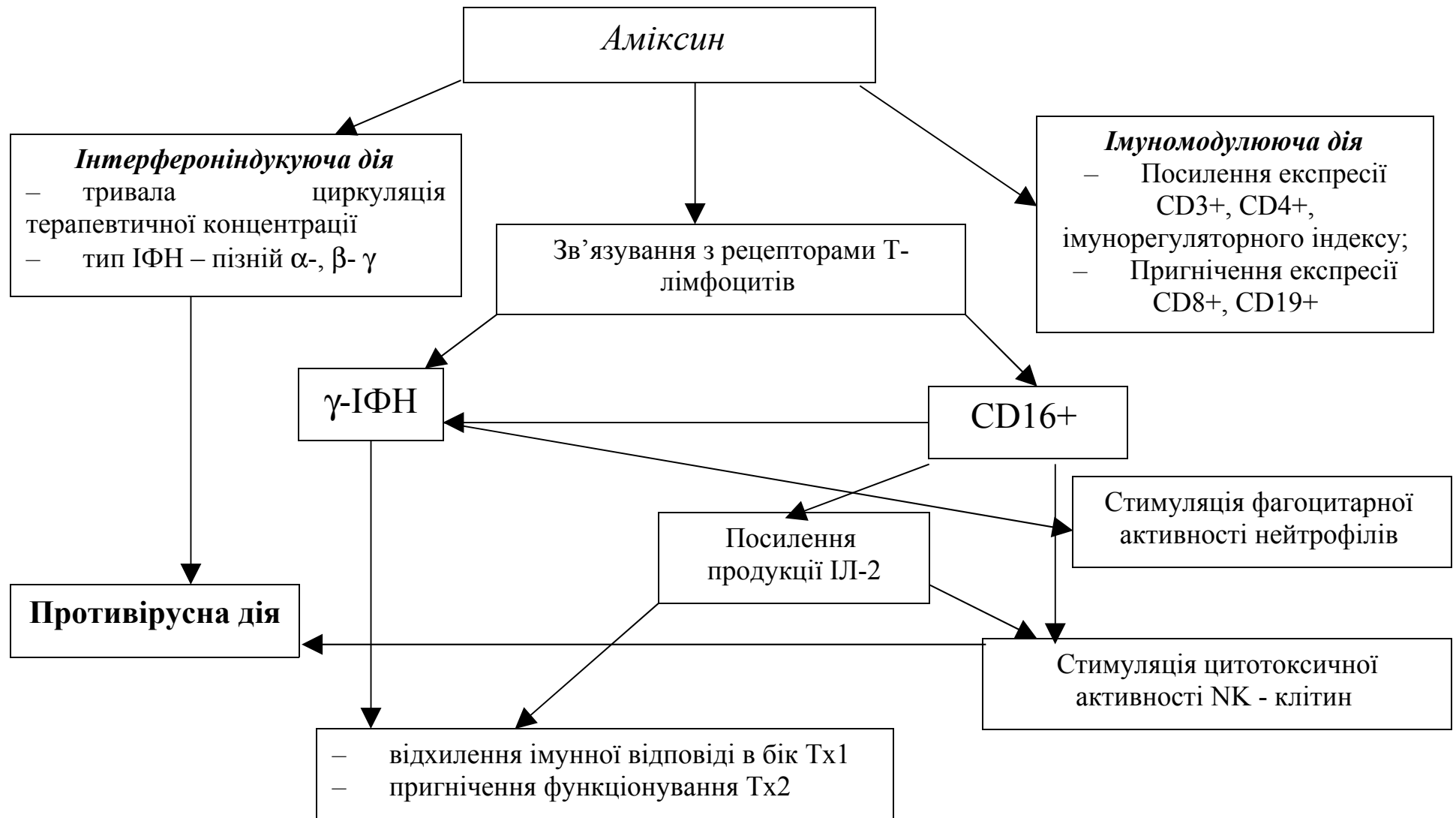


Рис. 6.1.Механізм дії аміксину.

Встановлено, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами оснований на здібності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих антиген-розпізнаючих рецепторів, що знаходяться на їх поверхні (ТкР). При цьому функції специфічного розпізнавання „своїх” рецепторів та лігандів та з'єднання з ними виконують молекули взаємодії. Це забезпечує кооперацію та взаємодію клітин, на поверхні яких вони експресовані [17, 20, 21].

Зміни передачі імпульсу від ТкР опосередковують різні біологічні ефекти, що пов'язані з активацією Т-лімфоцитів та їх диференціюванням (Тх1 та Тх2). Чим вище афіність рецептору, тим більш виразна здібність ліганду активувати реакції Т-клітинної ланки імунітету. Специфічність взаємодії ТкР з лігандом детермінована первинною структурою антигену, що дозволяє визначеним фрагментам поліпептидного ланцюга взаємодіяти з комплементарними або ділянками ТкР та молекул HLA [44. 45].

Можливий вплив на молекулярні механізми активації ТкР є підставою для розробки фармакологічної модуляції функцій імунної системи. В якості молекулярної мішені, на яку діє лікарський препарат може бути ТкР / CD3+ або окремі сигнальні молекули [36, 37].

Не дивлячись на численні дослідження, залишаються питання про те, як проходить передача сигналу для біосинтезу ІФН від низькомолекулярних індукторів, до яких відноситься й аміксин.

З одного боку, можливо, є певний взаємозв'язок між структурною та інтерференовою активністю аміксину. З іншого боку ефективність дії аміксину як імуномодулятора та індуктора ендogenous ІФН, мабуть, можна пояснити з позиції специфічного зв'язування з рецепторами на поверхні клітин.

Низькомолекулярні синтетичні індуктори ІФН мають в своїй структурі гетероциклічні ядра. Особливості структурної формули аміксину дозволяють передбачити його здібність зв'язуватися з клітинним структурами за допомогою гідрофільних рецепторів Т-лімфоцитів. Відомо,

що сімейство гідрофільних рецепторів відноситься до інтегральних білків, а численні ліганди цього сімейства, в основному, гідрофільні [24].

Активація рецептору приводить до активації ефектору. Отримані нами дані про значне посилення здібності лімфоцитів периферичної крові у хворих на ХГС синтезувати γ -ІФН характеризують високу активність Тх1- ефекторної системи імунітету.

Посилення продукції цитокіну γ -ІФН є активуючим стимулом для підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів під впливом аміксину.

Підвищення активності НК – клітин та обумовлені цим регуляторні функції під впливом аміксину, можливо, здійснюються шляхом посилення експресії CD16+ на їх поверхні. Підвищення цитотоксичної активності НК – клітин через активацію перфоринового шляху, можливо, є одним з механізмів протівірусної дії аміксину в лікуванні хворих на ХГС.

Активація CD2+ на поверхні НК – клітин запускає процеси фосфорілування цитозольного білку та тирозину, через CD7+ здійснюються підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, стимуляція секреції γ -ІФН. Активація CD16+ підвищує не тільки цитотоксичну активність НК – клітин, а також запуск іонів кальцію в клітину (перфориновий шлях) та продукцію ІЛ-2 [18, 69].

Підвищення цитотоксичності НК – клітин через активацію перфоринового шляху може бути одним з механізмів протівірусної дії аміксину при лікуванні хворих на ХГС повторними курсами препарату.

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.

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 ($P < 0,05$).

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

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що рецепторна чутливість Т-лімфоцитів у хворих на ХГС залежить від кількості курсів лікування. У хворих на ХГС, які отримали 6 та 9 курсів лікування аміксином, рівень зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів був достовірно вище, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування. 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.

Підвищення клінічної ефективності аміксину в терапії хворих на

ХГС з використанням повторних курсів аміксину (протягом 1-1,5 років), можливо, є результатом посилення клітинних реакцій як одного з механізмів відновлення нормальних імунорегуляторних міжклітинних взаємодій та зменшення дисбалансу імунної системи та ІФН – статусу.

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

1. У хворих на ХГС встановлені значні порушення в ланках клітинного та гуморального імунітету та в системі ІФН. У хворих зі слабким та помірним ступенем активності патологічного процесу виявлено зниження субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові CD3+, CD4+, CD16+, імунорегуляторного індексу, цитотоксичної активності НК-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 НК-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. Імуномодуючий 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 НК-клітин – в зворотній кореляційній залежності від рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину та нормалізується після закінчення 9 курсів лікування аміксином.
6. Встановлена залежність ряду важливих 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 НК – 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 T-лімфоцитів та цитотоксичною активністю NK – клітин свідчить про нормалізуючий вплив аміксину на процеси міжклітинної взаємодії та опосередковану протівірусну 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 T-лімфоцитів та стану інтерференового статусу, доцільно використання аміксину – інтерференогену 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с
2. Клінічні прояви хронічного гепатиту С і ланцюгова полімеразна реакція в комплексній його діагностиці / Вовк А.Д., Клименко Ж.Б., Антоненко С.В. та інш./ Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С. 235-237.
3. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
4. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 1-2. С. 183-187.
5. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатита С / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагинян/ Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів. – Харків. – 2005. – С. 69-70.
6. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии / Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001.- С. 21-24.
7. Резников А.П., Шевченко Г.М. Поширення маркерів вірусних гепатитів В і С серед контингентів ризику // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001.- С. 60-61.
8. Потьомкіна Г.О. Поширеність гепатитів В і С серед донорів України // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001.- С. 56-58.
9. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2001. - №3. – С. 24-29.
10. ХГС: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках / Фридлянд И.Ф., Гришаева О.Н., Гришаев М.П. и др.// Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2002. - №4. – С.

121-124.

11. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Силков А.Н. и др. // ЖМЭИ. – 2001. - №1. – С. 57-61.
12. Семенов Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С // Вирусные гепатиты. – 2000. - №1. – С. 3-9.
13. Diepolder H.M. The role of the hepatitis C virus specific CD₄₊ T-lymphocytes in acute and chronic hepatitis C // J. Mol. Med. – 1998. – №74. – P. 583-588.
14. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, №4. – С. 49-57.
15. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев.: Фотосоциоцентр, 2002. – 164 с.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. Рук.: Пер с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. -864 с.
17. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина - Здоровье, 2003. – 240 с.
18. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.:ВИНИТИ РАН. – 2001. – 223 с.
19. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. – 2001. - №4. – С. 16-21.
20. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
21. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // Иммунология. – 1999. – С. 17-24.
22. Лушников Е.Ф, Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.

23. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите / Сапронов Г.В., Коган Е.А., Турьянов М.Х. и др. // Материалы VI российского съезда врачей инфекционистов. – Санкт-Петербург, Россия. – 2003. – С. 339-340.
24. Фаллер Д.М., Шилдс Д Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер с англ. М: БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.
25. Лапай В.С., Никитин Е.В. Использование индукторов интерферона и антиоксидантов в терапии хронического гепатита В // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ. – 2000. – вип.9., кн.4. – С.125-129.
26. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журнал АМН Украины. – 1999. – Т. 5. - № 1. – с.53-66.
27. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. – 2001. - №4. – С. 4-6.
28. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
29. Журкин А.Т, Фирсов С.А., Тюренкова Н.В. Особенности функционирования иммунной системы у больных различными формами гепатита С // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов. - Санкт-Петербург, Россия.– 2003. – С. 139.
30. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы // Аллергология и иммунология. – 2003.- Т. 4, №1. – С. 7-22.
31. Клінічна імунологія / Ю.І. Бажора, В.М. Запорожан, В.Й. Кресюн, І.М. Годзієва. – О.: Одес. держ. мед ун-т, 2000. – 384 с.
32. Сепиашвили Р.И. Функциональная система гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 5-14.
33. Цитокин-опосредованные механизмы системной иммуносупрессии / Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др.. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, №1. – С. 38.
34. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология:

Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

35. Ярилин А.А. Иммунный синапс как структурная основа презентации антигена // Иммунология. – 2003. - №6. – С. 347.
36. Nel A.E., T-cell activation through the antigen receptor (TCR). Part 1. Signaling components, signaling pathways and signal integration at the TCR synapse // J. Allergy and Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 758 – 770.
37. Nel A.E., Slaughter N T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy // J. Allergy and Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 5. №2. – P. 233-244.
38. The immunologic synapse: A molecular machine controlling T-cell activation / Grakowi., Bromley S.K., Sumen C et al. // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 221-226.
39. Quantifying signaling-induced reorientation of T-cell receptors during immunological synapse formation / Moss William C., Irvine Darrell J., Davis Mark et al. // Proc. Nat. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, №23. – P. 15024-15029.
40. The immunological synapse / Bromley S.K., Burack W.R., Johnson K.G et al. // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – Vol. 15. – P. 375-396.
41. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция Возможности управления. –М.: Время. – 2002.
42. T-cell receptor signaling precedes immunological synapse formation / Lee K.N., Holdorf A.D., Dustin M.L. et al. // Science. – 2002. – Vol. 295. – P. 1539-1542.
43. Klein J. Sato A. The HLA system. Second of two parts // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 782-786.
44. Signaling and transcription in T-helper development / Murphy K.M., Ouyang W, Farrar J.D. et al. // Annu. Rev. Immunol. – 2000. – Vol.18. – P. 451-494.
45. Leitenberg D., Balamuth F., Bottomly K. Changes in receptor macromolecular signaling complex and membrane microdomains during T-cell

development and activation.. // Semin. Immunol. – 2001. – Vol. 13. – P. 129-138.

46. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5., №2. – С. 289-299.

47. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. - №2. – С. 77-79.

48. Ковальчук Л.В., Павлюк А.С. CD4+, CD25+ иммунорегуляторные (супрессорные?) Т-лимфоциты человека *ex vivo* и *in vivo* в норме и при патологии // ЖМЭИ. – 2002. - №5. – С. 40-45.

49. Иммунодиагностика Тн1-зависимых иммунодефицитов / Л.В. Пичугина, А.Н. Ильинская, А.Д. Черноусов, Б.В. Пинегин // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, №1. – С. 17-18.

50. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. // Иммунология. – 2001. - №1. – С. 46-49.

51. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / Новицкий В.В., Белобородова Е.В., Наследникова И.О. и др. // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. – Москва, Россия. – 2004. - С. 112-113

52. А.С. Симбирцев Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. – №4. – С.247-251.

53. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604с.

54. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. // Тер. архив. – 2001. – Т. 73, №2. – С.17-20.

55. Система цитокинов у больных ХГС при лечении интерфероном- α /

Ивашкин В.Т, Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. // Тер. архив. – 2002. – Т. 74, №2. – С.37.

56. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита / Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В. и др. // Клин. медицина. – 2005. - №2. – С. 53-57.

57. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М.В. Мезенцева, А.Н. Наровлянский, Т.П. Оспельникова, Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т.47, №1. – С. 26-28.

58. Субпопуляции лимфоцитов и уровень противовоспалительных цитокинов в крови больных ВГС и сочетанным вариантом В+С / Курамишин Д.Х., Толоконская Н.П., Кожевников В.С. и др. // ЖМЭИ. – 2002. - №1. – С. 42-47.

59. Собчак Д.М., Корочкина О.В., Монакова Э.А. Оценка показателей цитокинового спектра у больных ХГС при лечении препаратами ИФН- α // Тер. архив. – 2005. – №2. – С.70-72.

60. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов// Аллергология и иммунология. – 2001. – Т.2, №1. – С. 53.

61. Хавинсон В.Х, Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, №6. – С.190-203.

62. Вірстюк Н.Г. Апоптоз лімфоцитів периферичної крові у хворих на хронічний вірусний гепатит// Лікарська справа. – 2001. - №5-6. – С. 60-63.

63. Mihm S., Fayyazi A., Ramadori G. Hepatic expression of inducible nitric oxide synthase transcripts in chronic hepatitis C virus infection: relation to hepatic viral load and liver injury // Hepatology. – 1997. – Vol.2, №8. – P. 451-458.

64. Liver infiltrating T-lymphocytes express interferon gamma and inducible nitric oxide synthase in chronic hepatic C virus infection / Schweyer S., Mihm

S., Radzun H.J. et al. // *J. Gut.* – 2000. – Vol. 46, №2. – P. 255-259.

65. Decreased nitric oxide production in chronic viral hepatic B and C / Amaro M. J., Bartolome J., Pardo M. et al. // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 4, №4. – P. 326-331.

66. Киселік І.О. Метаболізм оксиду азоту та вірусні гепатити // *Інфекційні хвороби.* – 2001. - №2. – С. 47-49.

67. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2002. - №6. – С. 50-54.

68. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines / Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C. et al. // *Annu Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 189-220.

69. Лыков А.П., Козлов В.А. Натуральные киллеры и гемопоэз // *Иммунология.* – 2001. - №1. – С. 10-14.

70. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.

71. Чекнев С.Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // *Иммунология.* – 2003. - №6. – С. 365-371.

72. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: РИЦМЭК. – 2000. – 488 с.

73. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – С.-Пб.: Наука. – 2001. – Т.1, В. 230. – 390 с.

74. Рябоконь О.В. Вміст CD16+ лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу // *Інфекційні хвороби.* – 2002. - №4. – С. 26-28.

75. Decrease of CD56+ T-cells and natural killer cells in cirrotic liver with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma / Kowarabayashi N., Seki., Hatsuse K. et al. // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P.

962-969.

76. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №3. – С. 40-42.

77. Рябокони О.В., Колесник Ю.М. Клініко-імунологічна характеристика різних форм HCV-інфекції // Інфекційні хвороби. – 2002. - №3. – С. 9-11.

78. Kraicsi P., Wold W.S. Viral proteins that regulate cellular signaling // J. Gen. Virol. – 1998. – Vol. 79(8). – P. 1323-1335.

79. Millere D.M., Sedmak D.D. Viral effects on antigen processing // Curr. Immunol. – 1999. – №11. – P. 94-95.

80. Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implication for hepatitis C virus persistence // J. Immunology. – 1999. – Vol. 162. – P. 931-938.

81. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма / В.Т. Ивашкин, С.Н. Мамаев, А.О. Буеверов, Ю.О. Шульпекова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - №7. – С. 45-48.

82. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., 2003.

83. Галицький В.А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001.- С. 93-97.

84. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С // Арх. пат. – 2001. - №3. – С. 54-59.

85. Курамшин Д.Х., Сенников С.В., Козлов В.А. Иммуотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С // ЖМЭИ. – 2004. - №2. – С. 110-114.

86. Журкин А.Т., Фирсов С.А., Маркова М.В. Влияние ИЛ-2 на

иммунологические и биохимические показатели больных ХГС // Эпидемиология и инфекционные болезни.. – 2001. - №5. – С. 28-31.

87. Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при инфекционных заболеваниях человека // Иммунология. – 2002. - №5. – С. 310-313.

88. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В., Савиных М.В. Иммунопатогенез гепатита С // Материалы VI российского съезда врачей-инфекционистов. - Санкт-Петербург, Россия. – 2003. – С. 45.

89. Гуморальна імунна відповідь до структурних та неструктурних білків вірусу гепатиту С при різних варіантах активності інфекційного процесу / Д.Є. Телегін, Б.А. Герасун, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001.- С. 141-146.

90. Понякина И.Д., Лебедев К.А. Классификация типов и причин иммунной недостаточности // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, №3. – С. 147.

91. Абдуладырова М.А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С // Иммунология. – 2002. – Т. 23, №1. – С. 47-50.

92. Дьяченко А.А., Толоконская Н.П., Кулябин Ю.В. Показатели функциональной активности мононуклеаров периферической крови при хроническом гепатите С // Журнал инфекционной патологии. – 2001. – Т. 8, №1. – С. 22-27.

93. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю.И. Бажора, В.И. Кресюн, К.Л. Сервецкий, И.Н. Годзиева. – Одесса, 2001. – 192 с.

94. Павлова Л.Е., Макашова В.В., Токмалаев А.К. Система интерферона при вирусных гепатитах.: Обзоры и лекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - №1. – С.48-51.

95. Мокашова В.В., Токмалаев А.К., Павлова Л.Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №3. – С. 36-39.

- 96.** Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. - №2. – С.25-28.
- 97.** Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе / Д.Н. Емельянов, О.Ю. Свириденко, В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин // Гепатология. – 2004. – №4. – С. 42-48.
- 98.** Лопаткина Т.Н. Современная противовирусная терапия хронического гепатита С // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. - №11. – С. 11-14.
- 99.** Блохіна Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапія хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2000. - №1. – С. 5-13.
- 100.** Альтернативні схеми монотерапії хронічного гепатиту С з препаратами α - інтерферону / І.А. Зайцев, Г.О. Заплотна, К.Г. Бардах, Л.П. Раствунцев // Інфекційні хвороби. – 2000. - №2. – С. 66-70.
- 101.** Pegylated interferon α -2b (PEG-intron) monotherapy in superior to interferon alpha-2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C / Trepo C., Lindsay K., Niederau C. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 29.
- 102.** Чувывров Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т.10, № 3. – С. 115-118.
- 103.** Громова Н.И., Богомолов Б.П. Клиническая эффективность этиотропной терапии хронического гепатита С// Клиническая медицина. – 2003. – Т.81, №1. – С. 48-51.
- 104.** Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер.с нем. / Научн. ред. А.А. Шептулин. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 423 с.
- 105.** Никитин Н.Г., Сторожаков Г.Н. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. - №6. – С. 347.
- 106.** Вирусный гепатит С: новое в эпидемиологии, методах диагностики и терапии. Обзор лит. / Т.В. Макарик, Е.А. Романова, О.А. Глинщикова, А.Б. Судариков // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2001. - №2. –

С. 86-91.

107. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии // Иммунология. – 2001. - №4. – С. 41-44.

108. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению хронических вирусных заболеваний печени // Тер. архив. – 2000. – Т.72, №8. – С. 5-9.

109. Blair J., Faulds D. Lamivudine. A review of its Therapeutic Potential in Chronic Hepatitis B // Drugs. – 1999. – July. - №58(1). – P. 101-141.

110. Корчинский Н.Ч. Перспективы применения ламивудина в лечении хронического вирусного гепатита В // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. - С.273-276.

111. Возиянова Ж.И., Корчинский Н.Ч. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. - С. 332-336.

112. Титов В.В., Лисукова Т.Е., Малеев В.В. Проблемы и перспективы комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С // VI Всероссийский съезд инфекционистов. Материалы съезда. – СПб. – 2003. – С. 379-380.

113. Тактика противовирусного лечения острых и хронических вирусных гепатитов на современном этапе / Д.Н. Емельянов, О.В., Свириденко, В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин // Гепатология. – 2004. – №4. – С. 42-48 с.

114. Крель П.Е. Отечественный опыт комбинированной терапии интроном А и ребетолом больных хроническим гепатитом С / Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2000. - №2. – С.10-13.

115. Esteban R. Maximizing response rates with combination therapy interferon alpha-2b + ribavirin // Management of hepatitis C in the new millennium. – 2000. – P. 9-10.

116. Блохіна Н.П. Сучасні уявлення про комбіновану терапію інтроном А

і ребетолом хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2000. - №4. – С. 53-56.

117. Горбаков В.В., Каршиева А.В., Раков А.Л. Комбинированная терапия интерфероном и рибавирином больных хроническим гепатитом С, не ответивших на стандартную монотерапию интерфероном (нон-респондеров) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2001. – Т.1, №1. – С. 9.

118. Рябоконт О.В., Колесник В.М., Іпатова Д.П. Ефективність протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2003. - №3. – С. 15-20.

119. Лопаткина Т.Н. Современная комбинированная терапия хронического гепатита С пегинтроном и ребетолом // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2001. - №3(13). – С. 8-11.

120. A dose-ranging study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C / Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 647-653.

121. Интерфероны пролонгированного действия в лечении хронического вирусного гепатита С / И.А. Зайцев, Е.А. Чебалина, Ю.Я. Бабаев, А.А. Заплотная // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. - С. 266-269.

122. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 975-982.

123. Лобзин Ю.В., Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Фармакоэкономический анализ терапии α -интерфероном хронического гепатита С у пациентов с минимальными гистологическими изменениями в печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №4. – С. 30-33.

124. Громова Н.И., Богомолов Б.П. Сравнительная оценка комбинированной терапии интроном А и пегинтроном в сочетании с рибавирином больных хроническим гепатитом С // Тер. архив – 2004. – Т.

75, №2. – С. 31-34.

125. Застосування нового противірусного препарату протекфлазиду в лікуванні гепатиту С / Матяш В.І., Власик Т.А., Шевчук В.Б. та інші. // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002.- С. 326-327.

126. Бугай Б.Г. Протекфлазид у комплексному лікуванні хворих на хронічні гепатити В і С // Інфекційні хвороби. – 2004. - №2. – С. 29-32.

127. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолиевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium Medicum. – 2003. – Т.5, №6. – С. 318-322.

128. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid / Lapenna D., Ciofani G., Testi D. et al. // Biochem. Pharmacol. – 2002. – Vol. 64, №11. – P. 1661-1667.

129. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев / С-Пб: Фолиант, 2003. – 192 с.

130. Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В. Урсодезоксихолиевая кислота – новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2001. – Т.14, №1. – С. 86-91.

131. Efficiency of ursodeoxycholic acid in association with alpha-interferon for chronic hepatitis C in alpha-interferon nonresponder patients / Fabbri C., Marchetto S., Pezzoli A. et al. // Europ. J. Gastroenterol., Hepatol. – 2000. – Vol. 12, №5. – P. 511-515.

132. Randomized trial of interferon-alpha plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon / Poupon R.E., Bonnard A.M., Queneau P. E. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35, №6. – P. 642-649.

133. Архипенко О.Б. Ефективність урсодезоксихолевої кислоти в поєднанні з рекомбінантним інтерфероном- α -2в при хронічному гепатиті С // Інфекційні хвороби. – 2001. - №4. – С. 82-84.

134. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.

135. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.
136. Никитин Е.В. Проблемы терапии вирусных гепатитов // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – - С.338-341.
137. Карпов С.Ю, Крель П.Е. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С с низкой степенью активности // Клини. медицина. – 2005. – № 5. – С. 14-19.
138. Никитин Е.В., Чабан Т.В., Усыченко Е.Н. Применение флаванобола в терапии хронических вирусных гепатитов // Материалы VIII Международного конгресса по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть» - Канн, Франция. – 2002.- С.87.
139. Гундурманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №2. – С. 21-24.
140. Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты. – С.-Пб. Изд-во НИИХ СПбГИ, 2002. – 290 с.
141. Харченко Н.В., Харченко В.В. Применение новых форм препаратов эссенциальных фосфолипидов в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. - С. 322-324.
142. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
143. Комбинированное лечение рефероном и йодантипирином больных хроническими гепатитами В и С / Белобородова Э.И., Внушинская М.А., Белобородава Е.В. и др. // Тер. архив. – 2005. – №2. – С.75-77.
144. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российские медицинские вести. – 1998. - №2. – С.46-53.
145. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.Е. Активная форма гепатита С. Диагностика и перспективы интерферонотерапии //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 1999. - №11. – С. 40-43.

146. Опыт использования препаратов рекомбинантных интерферонов для индивидуализированной монотерапии больных с хроническим гепатитом С / Волчек И.В., Нестеров Н.Н., Сологуб Т.В. и др. // Terra Medica nova. – 2003. - №2. – С. 3-5.

147. Вовк А.Д. Актуальные вопросы лечения больных хроническим гепатитом С // Мир вирусных гепатитов. – 2000. - №10. – С. 5-6.

148. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. - С. 266-269.

149. Аналіз ранньої вірусологічної відповіді на лафероны (інтерферон- α -2в) у хворих на хронічний гепатит С / Зайцев І.А., Бабаєв Ю.Я., Домашенко О.М. та інші. // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С. 304-305.

150. Reichard O., Norkrana G., Fryden A. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of interferon α -2b with / without ribavirin for chronic hepatitis C // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 83-87.

151. Manns M.P. Phase III results: optimizing virological response rates with whight adjusted peginterferon with α -2b plus ribavirin therapy (24 weeks follow up) // Satel. Symposium EASL. – Praga. – 2001. – P. 111-115.

152. Блохина Н.П. Современные представления о комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С// Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2000. - №2(9). – С. 6-9.

153. Randomized trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1426-1432.

154. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis / Mc Hutchinson I.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. //

NEJM. – 1998.– Vol. 339. – P. 1485-1492.

155. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial /Manns M.P., Mc Hutchison J.G. Gordon S.C. et al. // Lancet. – 2001. – Vol. 358 (9286). – P.958-965.

156. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С. Реальдирон (альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике. – К.: Логос, 2002. – 278 с.

157. Підходи до лікування хронічного гепатиту С та його наслідки залежно від проведеної терапії / Вовк А.Д., Клименко Ж.Б., Боброва І.А. та інш.// Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002.– С.287-289.

158. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние, проблемы и перспективы. Вирусные гепатиты // Информационный бюллетень. – 2001. - № 3 (13). – С. 3-8.

159. Павловська М., Гальота В. Поступ у лікуванні гепатиту С пег-інтерфероном // Інфекційні хвороби. – 2001. - №4. – С. 62-65.

160. Волчек И.В. Комбинированная терапия Пег-Интроном и Ребетолом – новый мировой стандарт в лечении хронического гепатита С // Terra Medica nova. – 2002. - №4. – С. 3-4.

161. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C / Lindsay K., Trepo C., Heintes T.et al. // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 395-403.

162. Результаты лечения больных гепатитами В и С рекомбинантным интерлейкином / Романова Е.С., Рахманова А.Г., Симбирцев А.С. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - №3. – С. 29-31.

163. Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Хомченко И.В. Монотерапия комбинантным интерлейкином -2 (рондолейкином) у больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2002. – Т.80, №11. – С. 50-54.

- 164.** Козлов В.К. Рондолейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение/ - С-Пб.: ТЕЗА, 2002. - 82 с.
- 165.** Тищенко М.С., Спиридонова В.Н., Беляевская И.Н. Особенности терапии рондолейкином больных с хроническим вирусным гепатитом С // Terra Medica nova. – 2003. - №2. – С. 26-27.
- 166.** Деєв В.П., Завелевич М.П., Рибалко С.Л. Індуктори інтерферонів // Лаб. діагностика. – 2005. - №1. – С. 59-63.
- 167.** Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей / Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Романцов М.Г. / Под ред. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. – С.-Пб.: Союз художников, 1999. – 40 с.
- 168.** Індуктори інтерферону – від теорії до практики / Співак М.Я., Карпов О.В., Жолобак Н.М. та інш. // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65, № 1-2. – С. 191-204.
- 169.** Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Загрійчук О.П. Застосування індукторів інтерфероноутворення у хворих на гострі гепатити В і С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 232-235.
- 170.** Опыт применения отечественного интерферона «амиксин» в терапии больных вирусными гепатитами В и С. / Созинов А.С., Бакеев Д.В., Ткачева С.В. и др. // Гепатит С (Российский консенсус). – М.: Медицина, 2000. – С. 134-135.
- 171.** Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др. – Киев, 2000. – С.24.
- 172.** Використання циклоферону у комплексному лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки: Методичні рекомендації / Дзяк Г.В., Грищенко І.І, Коваль О.А. та інш. – Дніпропетровськ, 2001. – 24 с.
- 173.** Козько В.Н., Соломенник А.О., Бондарь А.Е. Прогностическое

значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С // Лаб. диагностика. – 2004. - № 1. – С. 25-31.

174. Бондар О.Є. Клініко-морфологічні прояви та показники імунної відповіді у хворих на HCV-інфекцію: Автореф. дис...канд. мед наук: 14.01.13 / Ін-т. епідем. та інф. хвор. – К.: 2003. – 22 с.

175. Дербак М.А. Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С у Закарпатській області: Автореф. дис...канд. мед наук: 14.01.13 / Ін-т. епідем. та інф. хвор. – К.: 2002. – 20 с.

176. Пеньков Д.Б., Малый В.П. Динамика выявления HCV РНК у больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С при лечении циклофероном // Проблемы медичної науки та освіти. – 2003. - № 2. – С. 79-81.

177. Пеньков Д.Б. Вплив циклоферонотерапії на перебіг і наслідки гострого та хронічного вірусного гепатиту С: Автореф. дис...канд. мед наук: 14.01.13 / Ін-т. епідем. та інф. хвор. – К.: 2003. – 20 с.

178. Романюк Б.П., Бойченко П.К. Оценка функциональной активности интерферогенеза с применением отечественного препарата амизона // Укр. медицинский альманах. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 111-113.

179. Бахтіарова Т.А., Даниленко В.П., Хоменко В.С. Сучасний нестероїдний протизапальний засіб та індуктор інтерферону амізон: перспективи застосування // Укр. медичний часопис. – 2003. – Т. 1, (33). – С. 72-74.

180. Гудивок Я.С., Даниленко В.П., Голубева Н.Г. Досвід застосування і перспективи вивчення нового не стероїдного протизапального препарату амізону як гепатопротекторы // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1. – С. 95-98.

181. Ефективність нових українських препаратів антралю та амізону в лікуванні хронічних гепатитів / В.М. Фролов, В.О. Терьошин, Ю.Г. Пустовий, Л.М. Віннікова // Інфекційні хвороби. – 2002. - № 1. – С. 28-32.

182. Бугай Б.Г. Вплив амізону на ефективність інтерферону- α -2в у

комплексному лікуванні хворих на гепатити В і С // Інфекційні хвороби. – 2003. - № 1. – С. 26-29.

183. Комінко Л.В. Порівняльні результати лікування амізоном і реафероном хворих на хронічний вірусний гепатит В і С з ураженням нирок // Лікувальна справа. – 2003. - № 2. – С. 81-84.

184. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: Методические рекомендации / Ершов Ф.И., Баткаев Э.А., Головкин В.И. и др. – М.: Медицина, 1998. – 16 с.

185. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Селькова Е.П., Семененко Т.А., Н.Н. Носик, Т.И. Юдина // ЖМЭИ. – №4. – 2001. – С. 31-36.

186. Использование интерферогенов, гепатопротекторов и антиоксидантов для лечения больных хроническими вирусными гепатитами: Отчет о НИР (заключительный) / Одесский медицинский университет. – № ГР 0199U002024; Инв. № И 129657 – Одесса, 2003. – 40 с.

187. Закиров И.Г. Опыт применения амиксина при лечении и профилактике некоторых вирусных инфекционных заболеваний // Клин. мед. – 2002. – Т.80, № 12. – С. 54-56.

188. Иванова А.М. Эффективность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дис...д-ра. мед. наук: / М., 1991. – 27 с.

189. Интерферон-индуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С.С. Григорян, А.М. Иванова, Ш.Х. Ходжаев, Ф.М. Ершов // Вопр. вирусологии. – 1990. - №1. – С. 61-64.

190. Медников Б.Л., Шустер А.М. Фармакоэкономическое обоснование применения амиксина в комплексной терапии хронического гепатита С // Тезисы научн.-практ. конф. – Москва. – 2000. – С. 91-92.

191. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.П. Противовирусные

средства. – СПб., 1999. – 103 с.

192. Биохимические механизмы реализации противовирусной и интерферониндуцирующей активности амиксина и его аналогов / Ляхов С.В., Литвинова Л.А., Андронати С.А. и др. // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т.73, №4 – С. 108-113.

193. Оценка реактогенных свойств амиксина и его эффективность при профилактике острых инфекций респираторного тракта / Селькова Е.П., Турьянов М.Х., Пантюхина Т.Н. и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, №10. – С. 14-18.

194. Применение индуктора интерферона Амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов: Методические рекомендации / М.Х. Турьянов, Н.М. Беляева, Е.П. Селькова и др. – М.: Медицина, 1999. – 10 с.

195. Амиксин – возможности и перспективы применения в клинической практике // информационно-аналитический сборник. - Москва. – 2001. – 41 с.

196. при профилактике и лечении экспериментальной формы лихорадки Западного Нила / Логинова С.Я., Ковальчук А.В., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. и др. // Материалы научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». – Санкт-Петербург. – 2000. – С.147.

197. Велихова С.С., Бочаров Е.Ф. Амиксин в комплексном лечении клещевого энцефалита // Тезисы научн.-практ. конф. «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Новосибирск. – 1999. – С. 36.

198. Генитальный герпес у женщин. Клиника, диагностика, профилактика, лечение./ Семенова Т.Б., Долгополова И.А., Губанова Е.И. и др. – М., 1999. – 40 с.

199. Никитин Е.В., Чабан В.С., Лапай В.С. Использование индуктора интерферона амиксина в комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов: Метод. рекомендации. – Одесса, 2000. – 16 с.

200. Никитин Є.В., Майстренко О.Н. Состояние клеточного и

гуморального иммунитета у больных энтеровирусным менингитом и его коррекция амиксином // Сучасні інфекції. – 2002. – №3. – С. 69-73.

201. Применение амиксина для профилактики вирусных инфекций: Метод. рекомендации. – М., 2000. – 32 с.

202. Противовирусная эффективность амиксина в отношении экспериментальной формы ГЛПС / Логинова С.Я., Ковальчук А.В., Борисевич С.В. и др. // Материалы научн.-практ. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 146.

203. Результаты клинического изучения амиксина / Ю.П. Шмельков, С.С. Григорян, Н.П. Чилсов с соавт. // Материалы российского конгресса «Человек и лекарство». – Москва. - 1995. – С. 193-194.

204. Оценка профилактического эффекта амиксина в отношении острых респираторных вирусных инфекций / Селькова Е.П., Семенов Т.А., Носик Н.Н. и др. // ЖМЭИ. – 2001. – 2001. – С. 12-16.

205. Никитин Е.В., Карпинчик В.А. Использование амиксина в лечении и профилактике гриппа // Провизор. – 2000. – №21. – С. 37-38.

206. Применение индуктора интерферона «Амиксин» в профилактике и лечении гриппа и острых респираторных заболеваний: Метод. рекомендации / Под ред. М.Х. Турьянова, А.П. Сельцовского. – М., 2000. - 40 с.

207. Селькова Е.П. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций амиксином // Моск. мед. журнал. – 1999. - № 6. – С. 22-23.

208. Сравнительная характеристика интерферониндуцирующей способности двух препаратов, относящихся к ароматическим углеводородам / Э.Б. Тазулаева, М.М. Козловский, Н.П. Чижов и др. // Вопр. вирусологии. – 1991. – Т. 36, №4. – С. 303-305.

209. Майстренко О.М. Стан інтерфероногенезу у хворих на ентеровірусний менингіт // Матеріали наук.-практ. конф. "Керовані інфекції". – Івано-Франківськ. – 2003. – С. 276-278.

- 210.** Профилактика гепатита А отечественным индуктором интерферона «Амиксин» / Тарасенко О.А., Григорян С.С., Иванова А.М. и др. // Сб. «Современные аспекты применения интерферона и других иммуномодуляторов». – М., 1990. – С. 120-124.
- 211.** Лапай В.С., Никитин Е.В. Использование индукторов интерферона и антиоксидантов в терапии хронического гепатита В // Збірник наукових праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2000. – вип.9. – кн.4. – С.85-87.
- 212.** Влияние амиксина на процессы интерферонообразования у больных хроническими вирусными гепатитами / Е.В. Никитин, Б.Н. Пясецкий, В.Ю. Миронов, В.С. Лапай // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. – Харьков. – 2000. – С.96-97
- 213.** Лукашик С.П., Цыркунов В.М. Амиксин – эффективное средство для лечения больных ХВГ // Материалы бого российского съезда врачей-инфекционистов. – Москва. – 2003. – С. 213-214.
- 214.** Никитин Е.В. Проблемы терапии вирусных гепатитов // Тези доповідей VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса. – 2002. – С.338-341.
- 215.** Чабан Т.В., Никитин Е.В. Сравнительная оценка клинической эффективности применения амиксина и лаферона при хроническом гепатите С // – Київ. – 2000. – вип.9., кн.4. – С.198-199.
- 216.** Полак Дж., Ван Норден С. Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 74 с.
- 217.** Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека: Методические рекомендации / Ваничкин А.А., Бушуева Н.Н., Дегтяренко Т.В. и др. – Одесса, 1990. – 24 с.
- 218.** Чернушенко Е.Ф., Косогорова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. – К., Здоров'я, 1978. – 160 с.
- 219.** Дегтяренко Т.В., Макулькин Р.Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность: В 2 т. / Одесса.: Маяк. – 1997. – Т.2: Иммунореабилитация биорегуляторами. – 196 с.

- 220.** Иммунологические методы исследования: Пер.с англ. / Под ред. Левковитса И., Перниса В. – М.: Мир, 1987. – 38 с.
- 221.** Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Під ред. Стефанова О.В. – К.: Авиценна, 2001. – 158 с.
- 222.** Пинский Л.Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием или отсутствием HCV- виремии// Лаб. диагностика. – 2002. - №1. – С. 13-21.
- 223.** Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство в 2-х томах / Под ред. Ю.М. Комарова. – М.: Медицина, 2000. – Т.1: Теоретическая статистика. – 412 с.
- 224.** Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В.Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 114 с.
- 225.** Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: МОРИОН, 2002. – 160 с.
- 226.** Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.