

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

ЧАБАН ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.36-002.2:615.37-08

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОЦЕСІВ ПОЛ/АОС,
СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ, КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті
Міністерства охорони здоров'я України

Наукові консультанти:

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **СЕРВЕЦЬКИЙ Костянтин Леонідович**, Одеський державний медичний університет, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор **СПІВАК Микола Якович**, Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного, завідувач відділу проблем інтерферону

Офіційні опоненти:

член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, **АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, завідувач кафедри інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор **ДИКИЙ Богдан Миколайович**, Івано-Франківський державний медичний університет, завідувач кафедри інфекційних хвороб

доктор медичних наук, професор **ГЕРАСУН Борис Абрамович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, професор кафедри інфекційних хвороб

Захист відбудеться "___" _____ 200_р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України" (вул. І. Мазепи, 23, м. Київ, 01015).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України" (вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038)

Автореферат розісланий "___" _____ 200_р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

О.Л. Панасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. За останні десятиріччя дослідниками відмічається значне зростання захворюваності на хронічний гепатит С (ХГС) як в Україні, так і в інших країнах [Возіанова Ж. І., Корчинський М. Ч., 2002; Гураль А. Л. і співавт., 2008; Дьяченко А.А. и соавт., 2005; Малий В. П. і співавт., 2007; Boyer N., Marcellin P., 2000]. Після безсимптомного перебігу гострої фази інфекції елімінація HCV не відбувається більш, ніж в 70% випадків [Громашевська Л. Л. і співавт., 2007; Малий В. П. і співавт., 2005; Марієвський В. Ф. і співавт., 2008; Mathurin P. et al., 1998].

Неухильне прогресування патологічного процесу в печінці таких людей перебігає без специфічних клінічних проявів та діагностується вже на стадії сформованого хронічного гепатиту, цирозу печінки або при виникненні гепатоцелюлярної карциноми [Андрейчин М. А. та співавт., 2005; Дрижак В. І. та співавт., 2006; Brerchot C., 1998; Lay J. Y. N., 2001; Nakamoto Y. et al., 2003]. Все це призводить до несвоєчасності призначеного лікування, неможливості, порою, зупинити руйнівну дію вірусу. Слід відмітити, що навіть у хворих, які отримують терапію на ранніх етапах розвитку HCV-інфекції, не завжди вдається досягти тривалої ремісії, запобігти розвитку ускладнень [Андрейчин М. А., 2002; Івашкин В. Т. и соавт., 2001; Hayashi K. et al., 2002; Zylberberg H. et al., 2000].

Багато в чому означені труднощі обумовлені наявністю недосліджених ланок патогенезу ХГС, зокрема механізмів апоптозу гепатоцитів. Проникнення HCV до організму людини, й далі в гепатоцити та репродукція в них є пусковим механізмом включення каскаду метаболічних, імунних порушень, розвитку деструктивних процесів та активації фіброзоутворення. В механізмах апоптозу, деструкції гепатоцитів і розвитку фіброзу в печінці значну роль, на наш погляд, можуть грати порушення в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Дія цієї системи в фізіологічних умовах спрямована на регуляцію фосfolіпідного складу біомембран, метаболічні процеси та функціональну активність клітин [Гріднев О. Є., 2005; Громашевська Л. Л., 2006; Скворцов В. В., 2003; Фролов В. М., 2005; Everett S. M., 2001]. Руйнування клітин внаслідок дії вільних радикалів може призвести до розвитку некробіотичних процесів в тканині печінки [Гирин С. В., 1999; Громашевська Л. Л., 2006; Нікітін Є.В. і співавт., 2003; 2005; Харченко Н. В., 2001; Par A. et al., 2000]. Але у хворих на ХГС, у яких має місце деструкція клітин печінки, ці процеси вивчені недостатньо і не пов'язуються науковцями із ступенем активності патологічного процесу в печінці та станом антиоксидантної системи (АОС).

Інгібуючий потенціал АОС має компенсаторно-приспосувальну спрямованість [Дегтярева И. И. и соавт., 2000; Звягинцева Т. В. и соавт., 2002; Скворцов В. В., 2003; Romero L. G. et al., 2003]. Тому оцінка стану системи антиоксидантного захисту організму може дати можливість судити про ефективність адаптаційних реакцій в печінковій паренхімі до ушкоджуючої дії вірусів і при вирішенні питань лікування хворих.

Імунна система людини також забезпечує нейтралізацію й виведення з організму вірусів, ксенобіотиків, ендогенних токсичних сполук. При цьому, функціональні можливості імунокомпетентних клітин визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких ключову роль грає вільно-радикальне окислення (ВРО) та утворення активних форм кисню [Громашевська Л. Л., 2006; Тутельян А. В., 2004; Фролов В. М., 2006; Casini A., 1999]. Але в доступній літературі недостатньо уваги приділяється питанням, які висвітлюють зв'язок імунної системи із системою ПОЛ/АОС.

Система інтерферону є універсальною за своїм механізмом дії, відіграє важливу роль у забезпеченні розвитку адекватної імунної реакції організму людини у відповідь на втручання чужорідного патогену [Завелевич М. П. и соавт., 2004; Карпов О. В. та співавт., 2003; Якобисяк М., 2004; Goodman S. et al., 2000; Zein N., 1998]. Інтерферони (IFN) впливають на систему регуляції синтезу нуклеїнових кислот, активують ферменти та інгібітори, за допомогою яких пригнічуються практично всі стадії реплікації вірусу, а також вихід вірусів з інфікованих клітин [Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005; Спивак Н. Я. и соавт., 2002; Шевченко Л. Ю., 2007; Oppenheim J., Friedman M., 2000].

Однак цій системі, особливостям її реагування при ХГС, на наш погляд, присвячено недостатньо уваги. Сучасними науковцями представлені переважно роботи, що розкривають стан системи інтерферону (IFN) при гострому та хронічному гепатиті В [Диканская Н. В., 1998; Нікітін Є. В. і співавт., 2007; Понежева Ж. Б., 2005; Thomas H. C., 1999]. Але при ХГС отримані результати є неоднозначними. За одними даними у хворих на ХГС відбувається пригнічення інтерферогенезу у вигляді зниженої здатності до продукції IFN- α та IFN- γ . За іншими - у таких хворих відмічено підвищення рівня сироваткового IFN [Бавашева Е. В. и соавт., 2006; Павлова Е. В. и соавт., 2000; Чистова Л. И., 1997; Pirisi M. C. et al., 1997]. До того ж, практично не враховувалися показники залежно від активності патологічного процесу в печінці, що не дає можливості оцінити їх значення в патогенезі ХГС та врахувати при розробці схем лікування. Не визначено наявність зв'язку стану інтерферогенезу із активністю процесів пероксидації ліпідів і функціональною спроможністю АОС у хворих на ХГС, що може відігравати значну роль у патогенезі хвороби.

Дисбаланс Th1/Th2-лімфоцитів на ранніх стадіях захворювання, який виникає внаслідок порушень у цитокиновій мережі, є однією з причин персистенції HCV в організмі людини. Такі системні порушення можуть бути одним з факторів хронізації та прогресування захворювання [Сенников С. В. и соавт., 2003; Курамшин Д. Х. и соавт., 2001; Малий В.П., Гололобова О. В., 2007; Рябоконт О.В., Колесник Ю.М., 2002; Montano-Loza A. et al., 2001; Pawlotsky J.-M., 2003]. На жаль, виявлені порушення не відображають взаємозв'язок із патологічними змінами в печінці хворих на ХГС.

Тому ми вважали доцільним комплексне вивчення патогенетичного значення метаболічних, імунологічних порушень і особливостей

функціонування цитокінової системи при хронічній HCV-інфекції. Це вважалося тим більш важливим, що в сучасній науковій літературі не наведено результатів вивчення в комплексі активності ПОЛ у хворих на ХГС із різним ступенем активності патологічного процесу в печінці, стану АОС, інтерферогенезу, продукції основних регуляторних цитокінів, їх впливу на патологічний процес та інтенсивність фіброзоутворення в печінці. Знання таких порушень могло б повніше розкрити основні ланки патогенезу ХГС, дозволило б прогнозувати перебіг захворювання, підвищити ефективність лікування хворих.

Нині більшість науковців і практичних лікарів під час призначення етіотропного лікування хворим на ХГС віддають перевагу препаратам рекомбінантного IFN, переважно IFN- α [Боброва І. А. та співавт., 2006; Лобзін Ю. В. і співавт. 2005; Мамаев С. Н. и соавт., 2003; Никулкина Е. Н. и соавт., 2001; Foster G., 2005; Zeuzem S., 2005; Yoshida H. et al., 2006]. На жаль, така терапія часто супроводжується несприятливими побічними ефектами, утворенням антиінтерферонових антитіл, значною кількістю протипоказань та дорожнечю цієї групи ліків [Возианова Ж. И., Корчинский Н. Ч., 2001; Russo M. et al., 2003; Fried M., 2002]. Все це значно знижує ефективність рекомбінантних IFN, обмежує можливість їх застосування і спонукає до пошуку нових ефективних та безпечних препаратів.

На наш погляд, перспективним напрямком є вивчення впливу індукторів ендогенного IFN [Андрейчин М. А. та співавт., 2004; Господарський І. Я., 2004; Деев В. А. та співавт., 2005; Ершов Ф. И., Киселев О. И., 2005; Козько В. М. і співавт., 2005], зокрема аміксину ІС та його комбінації із синтетичним аналогом гуанозину - веро-рибавірином на метаболічні та імунологічні зсуви, які виникають при ХГС, що раніше не вивчалось. Практично не дослідженим залишався вплив запропонованого нами комбінованого лікування на перебіг ХГС, не визначена доцільність використання цих препаратів для лікування хворих з хронічною HCV-інфекцією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету "Вплив стимуляторів інтерферогенезу, імуномодуляторів та еубіотиків на перебіг і наслідки гострих та хронічних вірусних інфекцій та стан біоценозу кишечника", 2004-2008 рр. (№ держреєстрації 0103U007958). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: розкрити основні ланки патогенезу ХГС завдяки комплексному дослідженню функціонування систем ПОЛ/АОС, цитокінів, клітинного імунітету та їх зв'язку з активністю фіброзоутворення в печінці й розробити спосіб корекції їх порушень, що надасть можливість підвищити ефективність терапії.

Завдання дослідження.

1. Дослідити вміст продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту.

2. Визначити стан глутатіонової протиперекисної системи у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту.

3. Встановити зв'язок між змінами в системі ПОЛ/АОС і активністю фіброзоутворення у хворих на ХГС за різної активності гепатиту.

4. Вивчити особливості інтерферогенезу при різному перебігу ХГС.

5. Із урахуванням активності ХГС визначити в сироватці крові хворих вміст цитокінів: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 та IL-10.

6. Дослідити зміни, що відбуваються у субпопуляційному складі лімфоцитів залежно від активності ХГС.

7. Встановити взаємозв'язок між станом ПОЛ/АОС, інтерферогенезом і процесами фіброзоутворення у хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу до початку лікування.

8. Дослідити вплив аміксіну ІС на клінічні, біохімічні показники, виразність фіброзоутворення, стан системи ПОЛ/АОС, активність інтерферогенезу, продукцію цитокінів і субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та тривалості лікування.

9. Провести порівняльну оцінку ефективності монотерапії аміксіном ІС та його комбінації з веро-рибавірином у хворих на ХГС.

Об'єкт дослідження: хронічний гепатит С.

Предмет дослідження: клініко-біохімічні, серологічні, вірусологічні, імунологічні показники, фіброзоутворення у хворих на ХГС з різною активністю патологічного процесу; оцінка ефективності терапії індуктором ендогенного інтерферону (аміксіном ІС) окремо, та в поєднанні з противірусним засобом (веро-рибавірином) в лікуванні хворих на ХГС.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, інструментальні, серологічні, вірусологічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Виявлений взаємозв'язок стану інтерферогенезу, системи цитокінів та субпопуляційного складу лімфоцитів з порушеннями в системі ПОЛ/АОС, фіброзоутворенням та активністю ХГС на підставі їх комплексного дослідження.

Доведено, що при ХГС відбуваються суттєві зсуви в системі ПОЛ/АОС, виразність пов'язана з активністю гепатиту. Встановлено, що одною з причин надлишкової активності реакцій ПОЛ є пригнічення функціональної спроможності глутатіонової протиперекисної системи. Для оцінки тяжкості перебігу метаболічних порушень вперше розраховано та запропоновано використання індексу декомпенсації АОС. Також цей показник доцільно використовувати для вирішення питання про необхідність призначення антиоксидантної терапії.

Показано, що пригнічення інтерферогенезу є наслідком негативних процесів, які відбуваються в результаті репродукції вірусу та активації ПОЛ в організмі хворих. Встановлено кореляційний зв'язок між показниками системи ПОЛ/АОС та системи інтерферону.

На підставі вивчення вмісту низки цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 та IL-10) і співставлення з активністю гепатиту виявлений значний дисбаланс функціонування цієї мережі, який поглиблюється разом із прогресуванням ХГС.

Визначено певні зміни з боку субпопуляційного складу лімфоцитів, які разом із недостатністю інтерферогенезу та зсувами в системі цитокінів призводять до формування імунодефіцитного стану у хворих на ХГС, ступінь виразності якого корелює із активністю запального процесу в печінці.

Встановлено, що прогресуюча метаболічна інтоксикація, недостатність інтерферогенезу, зростаючий дисбаланс у системі цитокінів, порушення з боку клітинної ланки імунної відповіді відіграють важливу роль у механізмах прогресування ХГС і призводять до розвитку фіброзу та цирозу печінки.

Патогенетично обґрунтована доцільність включення до комплексної терапії хворих на ХГС індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС. Встановлено, що використання цього препарату сприяє скороченню тривалості інтоксикаційного, астеновегетативного, диспепсичного синдромів, зворотному розвитку (або припиненню розвитку) запального процесу в печінці, усуненню метаболічних порушень, активації інтерферогенезу, відновленню балансу в системі цитокінів, розвитку адекватної імунної відповіді.

Вперше визначена доцільність використання комбінованої терапії аміксином ІС і веро-рибавірином, оскільки при такому лікуванні вдається досягти кращих результатів, ніж за умов монотерапії аміксином ІС.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі вивчення функціонування системи ПОЛ/АОС у хворих на ХГС запропоновано індекс декомпенсації АОС, що відображає виразність метаболічних порушень, активність патологічного процесу в печінці та дозволяє вирішити питання про необхідність використання в лікуванні хворих антиоксидантних препаратів. У якості компонентів для його розрахунку визначають концентрацію відновленого глутатіону та малонового діальдегіду, співвідношення яких відповідає значенню індексу декомпенсації АОС. Запропонований засіб дозволяє індивідуально контролювати стан ПОЛ/АОС як основну причину деструктивних процесів в печінці. Одержано патент України на корисну модель № 31301 "Спосіб визначення ступеня активності патологічного процесу в печінці у хворих на хронічний гепатит С".

Обґрунтовано доцільність використання індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС окремо, та його комбінації з синтетичним аналогом нуклеозидів веро-рибавірином (патент України на корисну модель № 31302 "Спосіб лікування хронічного гепатиту С"). Розроблена оптимальна схема

курсного лікування аміксином ІС: 0,125 г 1 раз на день два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. На основі клінічних даних, результатів дослідження деструктивних показників (АлАТ, АсАТ) і показників фіброзоутворення (індекс фіброзу) рекомендовано активну терапію аміксином ІС проводити протягом двох років, що дозволяє досягти покращення якості життя хворих, зменшити кількість та скоротити тривалість рецидивів, запобігти подальшому розвитку фіброзу в печінковій тканині, усунути метаболічні порушення, поліпшити імунологічні показники у хворих із слабо та помірно вираженою активністю хронічного гепатиту С.

Результати досліджень, представлені в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб у 4 ВУЗах України (Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Одеському, Запорізькому державних медичних університетах, Ужгородському національному університеті).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені до клінічної практики інфекційних відділень лікарень міст Одеси, Львова, Запоріжжя, Ужгорода.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету і задачі роботи, вибрані адекватні методи дослідження, здійснено комплексне обстеження хворих і здорових осіб. Дисертант брала участь у проведенні біохімічних й імунологічних досліджень, самостійно здійснила статистичну обробку отриманих результатів, склала таблиці та рисунки. Особисто написала всі розділи дисертаційної роботи, обґрунтувала основні положення, сформулювала висновки та практичні рекомендації, впровадила результати наукових досліджень у клінічну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях і симпозиумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасна терапія хворих з інфекційною та паразитарною патологією на догоспітальному та госпітальному етапах. Методи профілактики” (Харків, 2002); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз” (Тернопіль, 2004); Російській науково-практичній конференції "Узловые вопросы борьбы с инфекцией" (Санкт-Петербург, 2004); науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України “Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб” (Тернопіль, 2005); науково-практичній конференції “Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля. Епідеміологія, мікробіологія, діагностика” (Львів, 2005); IV, V-их читаннях В.В. Підвисоцького (Одеса, 2005, 2006); VII науково-практичній конференції “Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології” (Київ, 2005); Другій Міжнародній науково-практичній конференції “Наукові дослідження – теорія і експеримент, 2006” (Полтава, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю

“Хронобіологія і хрономедицина: теоретичні та клінічні перспективи” (Чернівці, 2006); науково-практичній конференції "Хронічні інфекції: особливості патогенезу, перебігу, терапії" (Одеса, 2006); Ювілейній Російській науковій конференції, присвяченій 175-річчю з дня народження С.П. Боткіна (Санкт-Петербург, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Хвороби печінки в практиці клініциста” (Харків, 2007); науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування в клінічній інфектології» (Харків, 2007); Українських республіканських науково-практичних конференціях "Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині" (Одеса, 2007, 2008); науково-практичній міждисциплінарній конференції з міжнародною участю "Гепатоспленомегалія як синдром: механізми розвитку, клінічні прояви, шляхи корекції" (Ужгород, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 53 наукові роботи, серед яких 27 статей (з них 26 - у наукових фахових виданнях, затверджених ВАК України), 22 тез у збірниках науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, 1 методичних рекомендацій. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 359 сторінках машинопису. Основний текст на 300 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 343 роботи кирилицею та 202 латиницею. Робота ілюстрована 38 таблицями, 62 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням були 360 хворих на ХГС віком від 18 до 60 років (187 чоловіків і 173 жінки). З метою контролю отриманих результатів проведено обстеження 50 здорових людей молодого та середнього віку. Діагноз хронічної HCV-інфекції встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних даних. Можлива тривалість захворювання коливалася від 10 місяців до 7 років. У всіх обстежених в сироватці крові визначали RNA HCV, aHCV, aHCV IgM, aHCV NS3, aHCV NS4, aHCV NS5. В результаті проведених досліджень в Одеському регіоні у хворих на ХГС виявлено такі генотипи HCV: 1b – у 298 (82,8 %), 1a – у 37 (10,3 %), 2a – у 10 (2,8 %), 3a – у 8 (2,2 %) хворих. У 7 (1,9 %) обстежених генотип визначити не вдалося.

Лабораторне обстеження включало загальний аналіз крові; визначення концентрації загального білірубину та його фракцій, загального білка та його фракцій, рівня тимолової проби, активності АлАТ, АсАТ; загальний аналіз сечі, наявність у ній уробіліну. Для оцінки анатомічного та функціонального стану печінки всім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів

черевної порожнини. Визначали розміри, положення, структуру, ехоцильність печінкової паренхіми, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки.

Для встановлення активності перебігу ХГС використовували класифікацію хронічних гепатитів, запропоновану на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994), згідно якої було сформовано наступні групи обстеження:

- хворі з мінімальною активністю гепатиту (I група – 90 пацієнтів);
- хворі з слабо вираженою активністю гепатиту (II група – 90 пацієнтів);
- хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (III група – 90 пацієнтів);
- хворі з вираженою активністю гепатиту (IV група – 90 пацієнтів).

Визначення стадії фіброзу та цирозу печінки проводили за дискримінантною лічильною шкалою (ДЛШ), запропованою М. Bonacini (1997). При цьому використовували такі показники: кількість тромбоцитів; протромбіновий час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення (INR); співвідношення АЛАТ/АсАТ. Діапазон оцінки складав 0 – 11 балів. Результати індексу фіброзу за ДЛШ оцінювали наступним чином: 0-3 бали – слабкий фіброз; 4-6 – помірний фіброз; 7 і більше – цироз печінки.

З метою визначення активності процесів пероксидації в сироватці крові та еритроцитах досліджували концентрацію початкового та кінцевого продуктів ПОЛ – ДК та МДА. Для визначення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) використовували метод, запропонований І. Д. Стальною (1977), концентрацію малонового діальдегіду (МДА) досліджували за І. Д. Стальною та Т. Г. Гаришвілі (1977). Про функціональну активність АОС судили за концентрацією відновленого глутатіону (G-SH) та активністю глутатіонредуктази (ГР). В основі метода дослідження вмісту G-SH (Ф. Є. Путіліна, С. Д. Зоїдзе, 1982) знаходиться взаємодія глутатіону з надлишком алоксану. Активність ГР досліджували за методом Ф. Є. Путіліної (1982). З метою кількісного вивчення цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4, IL-10, IFN- α та IFN- γ) використовували проточну лазерну цитометрію із застосуванням парамагнітних часток. Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, CD25+ та CD20+) проводили за допомогою метода проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною міткою. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System, користуючись інструкцією та тест-системами виробника.

60 хворим на ХГС призначали терапію із застосуванням індуктора ендогенного IFN аміксину ІС. 60 хворих на ХГС отримували комбінацію аміксину ІС із синтетичним аналогом нуклеозидів веро-рибавірином.

Отримані результати оброблено методом варіаційної статистики. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За

допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p). Для виявлення кореляційної залежності між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції (r). Дослідження здійснювали на персональному комп'ютері PC Pentium III 500 за допомогою програми Statistica+ for Windows.

Метаболічні та імунологічні порушення у хворих на хронічний гепатит С з різним ступенем активності гепатиту. Активація реакцій ВРО та пов'язане з цим утворення надлишкової кількості вільних радикалів в організмі призводить до посилення процесів пероксидації ліпідів, супроводжується порушенням властивостей біологічних мембран і нормального функціонування клітин. Такі зміни можуть привести до порушення життєдіяльності клітини, її дистрофії та загибелі.

Збільшення кількості початкового та кінцевого продуктів ПОЛ – ДК та МДА виявлено в сироватці крові та еритроцитах хворих усіх груп спостереження (табл. 1) до початку лікування.

Таблиця 1

Концентрація ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС до початку лікування (M±m)

Група спостереження	ДК		МДА	
	сироватка крові, нмоль/л	еритроцити, нмоль/л завису	сироватка крові, нмоль/л	еритроцити, нмоль/л завису
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	12,59 ± 0,38*	9,03 ± 0,56**	352,72 ± 9,16*	194,18 ± 5,93*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	14,04 ± 0,46*	10,28 ± 0,95**	407,25 ± 6,21**	221,64 ± 7,58*
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	17,56 ± 1,24**	12,29 ± 1,12*	433,55 ± 8,75**	276,84 ± 9,33*
IV - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	19,71 ± 1,61*	14,38 ± 1,02*	478,04 ± 11,36*	307,29 ± 10,22*
Здорові люди (n=50)	11,37 ± 0,52	7,24 ± 0,14	257,34 ± 5,83	143,61 ± 4,21

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).
2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,01).

Так, у представників I групи відбувалося збільшення концентрації ДК у сироватці крові в 1,1 раз, в еритроцитах – в 1,2 разу; у представників II групи – в 1,2 і 1,4 разу відповідно; у представників III групи – в 1,5 і 1,7 разу

відповідно; у представників IV групи – в 1,7 разу в сироватці крові та майже вдвічі в еритроцитах порівняно із здоровими обстеженими ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Найбільш високі цифри вмісту МДА зафіксовано у хворих з вираженою активністю гепатиту (підвищення концентрації МДА в 1,8 разів в сироватці крові та в 2,1 разу в еритроцитах, $p < 0,05$), найменші – у хворих з мінімальною активністю гепатиту (збільшення кількості МДА в 1,4 разу в сироватці крові та в 1,4 разу в еритроцитах, $p < 0,05$).

Статистичний аналіз показав наявність прямого кореляційного зв'язку між концентрацією ДК у сироватці крові хворих на ХГС та активністю сироваткової АЛАТ ($r = 1,003$). Кореляційний зв'язок у цьому випадку розцінено, як функціональний. Також встановлено виражений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МДА в сироватці крові обстежених хворих і активністю АЛАТ ($r = 0,923$).

Отримані результати свідчать про наявність зв'язку між вмістом ДК, МДА та ступенем активності гепатиту: поступове збільшення концентрації продуктів ПОЛ супроводжується зростаючою активністю патологічного процесу в печінці. Так, у хворих з нормальною активністю амінотрансфераз встановлено незначне підвищення рівня ДК та МДА. У 43 (47,8 %) хворих цієї групи відмічали гіпопротеїнемію, у 68 (75,5 %) – підвищення показника тимолової проби, у 22 (24,4 %) – тромбоцитопенію різного ступеня вираження. У 72 (80 %) хворих виявлена гепато- або гепатоспленомегалія.

Подальше підвищення вмісту ДК і МДА відбувалося паралельно з поглибленням змін, встановлених при проведенні біохімічних досліджень. Найбільша концентрація продуктів ПОЛ спостерігалася у хворих з найбільш вираженим патологічним процесом в печінці (IV група пацієнтів). Підвищення концентрації загального білірубіну відзначено у 45 (50 %) хворих, зниження кількості загального білка - у 64 (71,1 %). У 42 (46,7 %) хворих встановлено збільшення розмірів печінки, у 48 (53,3 %) хворих також селезінки.

Неоднозначними були дані індексу фіброзу за ДЛШ. В I та II групах переважали хворі з ознаками слабого фіброзу в печінці (відповідно 56,7 і 51,1 % пацієнтів), а 5 % хворих (4 з I та 5 з II групи) встановлено цироз. У групі з вираженою активністю гепатиту найбільше було пацієнтів з помірним фіброзом (70 % хворих) та цирозом печінки (12,2 % хворих). Такі хворі найчастіше скаржилися на диспепсичні розлади, зниження працездатності, тяжкість у правому підбер'ї, мали ознаки інтоксикації різного ступеня.

На наш погляд, наведені дані свідчать про те, що одною з центральних ланок формування патологічних змін у печінковій тканині при ХГС є інтенсифікація процесів ПОЛ, виразність яких залежить від ступеня активності гепатиту. В результаті в гепатоцитах відбувається надлишкове накопичення продуктів пероксидації, що призводить до змін поверхневого заряду і біологічних властивостей клітинних мембран. В них виникають пори, підвищується проникність для іонів Na^+ , Ca^{2+} , H^+ . Разом з тим у цитоплазму

виходять іони K^+ , які також здатні ушкоджувати біомембрани печінкових клітин. Кінцевою фазою цього процесу може бути пошкодження клітин аж до масивного лізису та загибелі.

У хворих на ХГС у відповідь на посилення процесів ПОЛ встановлено недостатню реакцію системи антиоксидантного захисту, що залежала від ступеня активності гепатиту (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація G-SH і активність ГР у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС до початку лікування ($M \pm m$)

Група спостереження	G-SH		ГР	
	сироватка крові, мг/мл	еритроцити, мг/мл завису	сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1 г білка	еритроцити, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1 г Нб
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	94,37 ± 6,92*	308,44 ± 6,96*	28,75 ± 3,28*	208,86 ± 5,2883*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	86,08 ± 7,97*	284,58 ± 8,22**	24,72 ± 1,76**	194,23 ± 6,50*
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	69,73 ± 5,86**	201,29 ± 8,74**	19,4 ± 1,91**	173,21 ± 6,47**
IV - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	48,81 ± 3,66***	143,89 ± 9,61***	15,11 ± 1,19**	113,02 ± 7,31***
Здорові люди (n=50)	128,62 ± 6,31	393,75 ± 9,46	35,39 ± 1,52	241,23 ± 11,53

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,05$).
2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,01$).
3. *** – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей ($p < 0,001$).

При обстеженні хворих до початку лікування відзначено зменшення кількості відновлених еквівалентів глутатіону (див. табл. 2). Так, у хворих I групи відмічено зниження концентрації G-SH в 1,4 разу в сироватці крові та в 1,3 разу в еритроцитах; у хворих II групи – відповідно в 1,5 та в 1,3 разу порівняно зі здоровими ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Суттєве зниження вмісту G-SH відбувалося в III групі спостереження: в 1,8 разу в сироватці та майже в 2 рази в еритроцитах (порівняно зі здоровими особами, $p < 0,01$). Кількість G-SH у хворих за умов підвищення активності АЛАТ більш ніж у 10 разів була нижче

фізіологічного рівня в 2,6 разу в сироватці та в 2,7 разу в еритроцитах ($p < 0,001$).

Аналогічна тенденція встановлена з боку активності ГР – ферменту, який каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону. Зниження активності ГР встановлено в сироватці крові та еритроцитах хворих (див. табл. 2). з мінімальною (відповідно в 1,2 та 1,1 разу), слабо вираженою (в 1,4 та 1,2 разу) та помірно вираженою активністю гепатиту (в 1,8 та 1,4 разу). У групі хворих із вираженою активністю гепатиту виявлено зменшення активності ГР в сироватці крові в 2,3 разу ($p < 0,01$), в еритроцитах - в 2,1 разу ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими людьми.

Зменшення кількості G-SH та пригнічення активності ГР у хворих відбувалося паралельно з підвищенням концентрації продуктів ПОЛ. Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між кількістю продуктів ПОЛ і показниками глутатіонової протиперекисної системи: ДК і G-SH ($r = -0,993$), МДА і G-SH ($r = -0,963$), ДК і ГР ($r = -0,993$) та МДА і ГР ($r = -0,983$). Такі дані свідчать про те, що показники системи глутатіону зменшуються із зростанням пероксидації ліпідів та активності гепатиту.

Таким чином, глутатіонова протиперекисна система у хворих на ХГС зазнає суттєвих порушень і стає неспроможною протистояти ушкодуючій дії надлишкових продуктів пероксидації. Збільшення активності гепатиту відбувається разом із появою та ростом ознак декомпенсації в глутатіоновій протиперекисній системі, що проявляється значним зменшенням концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та низькою активністю ферменту ГР.

Нами розроблено індекс, який характеризує появу ознак декомпенсації в АОС. З цією метою розраховували співвідношення концентрації G-SH та вмісту кінцевого продукту ПОЛ – МДА в сироватці крові хворих на ХГС. Отримані результати показали три значення індексу декомпенсації (G-SH/МДА): $> 0,2$; $0,19 - 0,16$ та $< 0,15$, які трактували таким чином. Співвідношення G-SH/МДА більше $0,2$ характеризує фізіологічну рівновагу в системі ПОЛ/АОС. Функціональна активність АОС є достатньою для нейтралізації вільних радикалів; швидкість реакцій АОС відповідає темпу процесів пероксидації. Такий стан АОС розцінюється як *компенсація*.

У випадку, коли показник G-SH/МДА в межах $0,19 - 0,16$, виникають ознаки *субкомпенсації* в АОС. На активацію ПОЛ АОС відповідає посиленням функціональної активності. Але тривалість такого процесу недовга, в подальшому розвивається декомпенсація в системі антиоксидантного захисту. Клінічно це проявляється інтоксикаційним і диспепсичним синдромами, відбувається активація амінотрансфераз, посилюється фіброзування в печінковій тканині.

Індекс G-SH/МДА менше $0,15$ свідчить про значні зміни з боку АОС. Робота в напруженому режимі всіх ланок і компонентів АОС при загостренні патологічного процесу є адаптаційною захисною реакцією. Однак АОС не

спроможна тривалий час функціонувати в надмірному напруженні, внаслідок чого настає виснаження АОС. До того ж, інтенсифікація ПОЛ поглиблює функціональну нездатність ферментів АОС. Все це призводить до розвитку функціональної *декомпенсації* АОС. Клітини залишаються практично незахищеними від руйнівальної дії надлишкових продуктів пероксидації, відбувається суттєвий ушкоджуючий вплив перекисів на структуру біомембран. У таких хворих стають більш вираженими ознаки ендогенної інтоксикації, спостерігається значна активація маркерів цитолізу гепатоцитів (АлАТ та АсАТ), інтенсифікуються процеси фіброзування в тканині печінки.

На нашу думку, запропонований індекс декомпенсації АОС (G-SH/ МДА) можна використовувати в практичній медицині – по-перше, як показання для призначення лікарських засобів, що володіють антиоксидантними властивостями; по-друге – як критерій ефективності такої терапії.

Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між індексом декомпенсації АОС та індексом фіброзу за ДЛШ ($r = -0,993$): зменшення показника G-SH/МДА супроводжувалося підвищенням індексу фіброзу і клінічно проявлялося збільшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ. На основі отриманих даних проведено порівняння обстежених хворих залежно від активності гепатиту, індексів декомпенсації АОС та фіброзу за ДЛШ (табл. 3).

Як впливає з даних таблиці 3, із ростом активності гепатиту збільшується кількість хворих з ознаками декомпенсації в АОС (6 у групі пацієнтів з мінімальною активністю гепатиту та 76 у групі з вираженою активністю) та зменшується кількість хворих, у яких стан АОС розцінювали як компенсацію або субкомпенсацію (сумарно 84 (93,3 %) хворих в I групі спостереження та лише 14 (15,5 %) хворих в IV групі спостереження). За даними індексу фіброзу ДЛШ, зростання активності патологічного процесу в печінці супроводжується збільшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки. Якщо в I групі спостереження переважали обстежені з ознаками слабого фіброзу (51 хворий), то в IV групі таких хворих було лише 16, решту (74) склали обстежені, у яких встановлено ознаки помірного фіброзу або цирозу печінки за даними ДЛШ.

Таким чином, при ХГС відбуваються суттєві порушення в системі ПОЛ/АОС, які проявляються інтенсифікацією реакцій ВРО та зниженням функціональної здатності АОС. Активація ПОЛ супроводжується утворенням надлишкової кількості токсичних продуктів, які справляють негативний вплив на мембрани клітин (у тому числі мембрани гепатоцитів). Збільшується проникність біомембран, клітини втрачають біологічно активні речовини, порушується перебіг основних внутрішньоклітинних процесів, і клітини стають не здатними до здійснення своїх основних функцій. Такі зміни, разом з іншими чинниками, можуть привести до клітинного некрозу (також й гепатоцитів). Підтвердженням участі процесів ПОЛ у прогресуванні ХГС є наявність

вираженого прямого кореляційного зв'язку між показниками АлАТ та ДК і МДА.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика хворих на ХГС залежно від активності гепатиту, індексів декомпенсації АОС і індексу фіброзу

Група спостереження	I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	Всього (n=360)
Показники					
Індекс декомпенсації АОС					
> 0,2					
Кількість хворих	11	9	5	2	27
%	12,2	10,0	5,6	2,2	7,5
0,19 – 0,16					
Кількість хворих	73	69	27	12	181
%	81,1	76,7	30,0	13,3	50,3
< 0,15					
Кількість хворих	6	12	58	76	152
%	6,7	13,3	64,4	84,5	42,2
Індекс фіброзу за ДЛШ					
0 – 3 (слабкий фіброз)					
Кількість хворих	51	46	34	16	147
%	56,7	51,1	37,8	17,8	40,8
4 - 6 (помірний фіброз)					
Кількість хворих	35	39	48	63	185
%	38,9	43,3	53,3	70,0	51,4
7 і > (цироз)					
Кількість хворих	4	5	8	11	28
%	4,4	5,6	8,9	12,2	7,8

На нашу думку, саме дисбаланс у системі ПОЛ/АОС відіграє важливу роль в механізмах деструкції гепатоцитів, прогресування запального процесу в печінці, є причиною розвитку фіброзу та цирозу в печінковій тканині. Надлишкова кількість активних форм кисню сприяє розвитку "метаболічної інтоксикації", що клінічно проявляється у хворих загальною слабкістю, зниженням працездатності, різноманітними емоційними, диспепсичними порушеннями тощо.

Одними з цитокінів, що утворюються і виділяються клітинами у відповідь на проникнення в організм та функціонування в ньому генетично

чужорідної інформації, є інтерферони, які володіють протівірусною, імуномодулюючою та протипухлинною активністю, тобто, є поліфункціональними біорегуляторами широкого спектру дії.

Спроможність системи інтерферону у хворих на ХГС оцінювали за концентрацією сироваткового IFN і здатністю лімфоцитів периферичної крові синтезувати IFN- α та IFN- γ у відповідь на вірусне ураження (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст сироваткового IFN, здатність лімфоцитів до продукції IFN- α та IFN- γ у хворих на ХГС різної активності (M \pm m)

Група спостереження	Сироватковий IFN, Од/мл	IFN- α , пг/мл	IFN- γ , пг/мл
I – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	2,25 \pm 1,05	15,46 \pm 2,72*	14,89 \pm 1,53*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	2,31 \pm 1,08	11,37 \pm 1,10*	9,88 \pm 1,25*
III – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	1,98 \pm 0,73	8,07 \pm 0,43**	6,96 \pm 0,89**
IV – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	1,68 \pm 0,48	4,65 \pm 0,67**	3,82 \pm 0,16**
Здорові люди (n=50)	2,10 \pm 1,03	23,19 \pm 3,62	19,74 \pm 2,36

П р и м і т к и:

1. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).
2. ** – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,01).

У більшості пацієнтів (317 хворих – 88,1 %) кількість сироваткового IFN до початку лікування знаходилась в межах показника здорових обстежених (p>0,05). Титр сироваткового IFN більше 16 Од/мл встановлений у 16 (4,4 %) хворих: 7 з I групи, 5 – з II та 4 – з III групи (p<0,05). Отримані показники не перевищували 1 Од/мл у 27 (7, 5%) хворих: 4 пацієнти з I групи, 3 – з II, 6 – з III, 14 – з IV групи (p<0,05).

Певні зміни виявлені при первинному обстеженні хворих на ХГС щодо продукції IFN- α та IFN- γ . Так, зниження показника IFN- α в 1,5 разу порівняно із здоровими обстеженими (p<0,05) виявлено вже при мінімальній активності хвороби. Прогресування запального процесу супроводжувалося подальшим зменшенням здатності лімфоцитів крові до синтезу IFN- α : при слабкій активності отриманий результат був в 2 рази, при помірно вираженій – в 2,9 разу, при вираженій активності гепатиту – майже в 5 разів нижче за норму (p<0,05, p<0,01). Хворі на ХГС з вираженою активністю гепатиту частіше скаржилися на загальну слабкість (96,7 %), диспепсичні явища (97,8 %), емоційну лабільність (71,1 %), тяжкість в правому підребер'ї. В цій групі обстежених була найвища цифри активність АлАТ (більш ніж в 10 разів), середній показник знаходився в межах (8,09 \pm 1,13) ммоль/г·л (p<0,05).

Ступінь зменшення продукції IFN- γ в сироватці крові хворих на ХГС знаходився в зворотній залежності від активності гепатиту: зростання недостатності IFN- γ перебігало на фоні активації хвороби, підвищення активності аміотрансфераз. Нормальній активності АлАТ відповідало зменшення вмісту IFN- γ в 1,3 разу, активації АлАТ до 3 норм – майже в 2 рази ($p < 0,05$). При активації АлАТ від 3 до 10 норм та більше 10 норм вміст IFN- γ був, відповідно, в 2,8 і 5,8 разу менше за норму ($p < 0,01$), що свідчить про декомпенсацію інтерферогенезу.

Поряд із змінами в системі інтерферону відмічалися суттєві порушення з боку печінки (рис. 1), які характеризувалися зростанням активності гепатиту, збільшенням кількості пацієнтів з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки: 39 (43,3 %) таких хворих було в групі з мінімальною активністю гепатиту, 44 (48,9 %) - із слабо вираженою активністю гепатиту, 56 (62,2 %) – з помірно вираженою активністю гепатиту та 74 (82,2 %) – в групі хворих з вираженою активністю гепатиту.

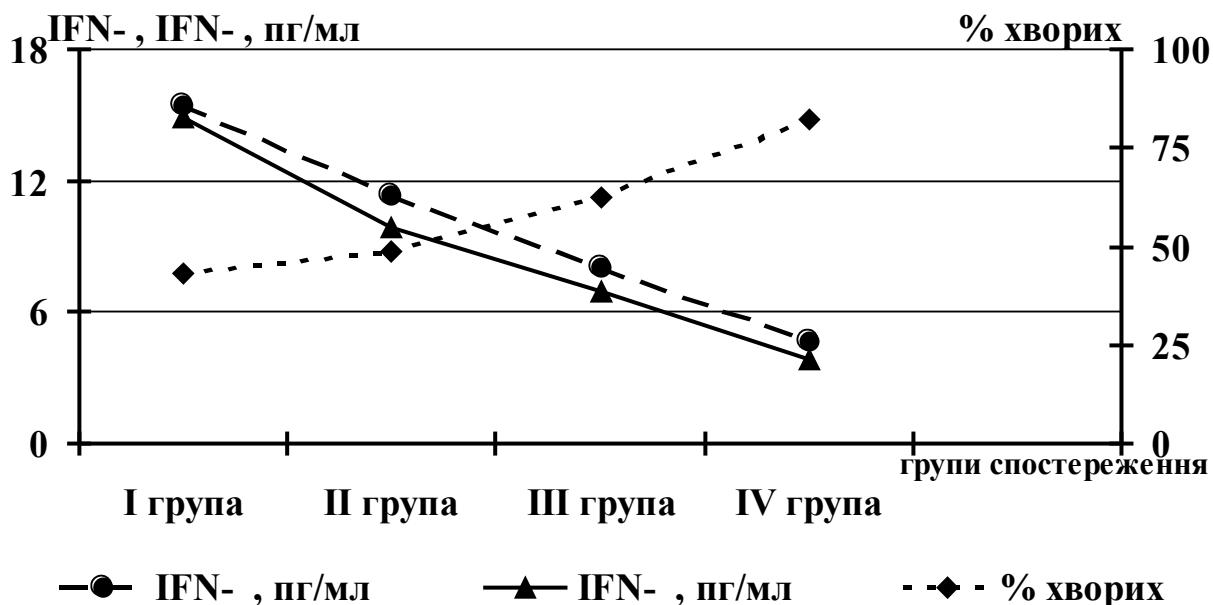


Рис. 1. Динаміка вмісту інтерферонів і кількість хворих на ХГС з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки залежно від активності гепатиту

Зміни в системі інтерферону корелювали зі змінами, які відбувалися з боку ПОЛ/АОС. Так, встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між вмістом ДК в сироватці крові та продукцією IFN- α ($r = -0,983$), ДК та IFN- γ ($r = -0,973$); концентрацією МДА та IFN- α ($r = -0,903$), МДА та IFN- γ ($r = -0,863$). Тобто активація реакцій ПОЛ та накопичення активних радикалів супроводжуються зростаючою недостатністю в системі інтерферону.

Інші дані отримані при проведенні кореляційного аналізу між вмістом відновленого глутатіону в сироватці крові та здатністю лімфоцитів синтезувати IFN- α ($r = 0,983$) та IFN- γ ($r = 0,983$). В обох випадках встановлено прямий кореляційний зв'язок, сила якого розцінювалася, як виражена. Отже,

прогресуюча недостатність системи антиоксидантного захисту організму хворих на ХГС супроводжується зростаючою недостатністю в системі інтерферону.

Таким чином, у хворих на ХГС відмічено суттєві порушення в системі інтерферону, причому основні зсуви встановлено з боку IFN- α та IFN- γ : спостерігалось зниження α - та γ -інтерферонпродукуючої спроможності лімфоцитів. Встановлено зворотний виражений зв'язок між ступенем порушень у системі IFN і ступенем активності гепатиту. Найбільш виражені негативні зміни в системі інтерферону мали місце за умов найвищої активності амінотрансфераз, максимально активної форми ХГС та супроводжувалися подальшим прогресуванням хвороби, процесу фіброзування.

Слід відмітити наявність зв'язку між ПОЛ, АОС та системою інтерферону. Механізм регуляції цих систем в умовах дії чужорідного патогену (НСV) можна представити наступним чином. Проникнення та реплікація НСV сприяє ініціації реакцій ВРО в клітинах, які знаходяться у вогнищі запалення; включаються механізми клітинної активації системи антиоксидантного захисту. Однак на певному етапі патологічного процесу розвивається декомпенсація АОС. Ця система вже неспроможна нейтралізувати активні форми кисню. Зниження активності АОС сприяє формуванню вищого рівня ПОЛ, що призводить до надлишкового радикалоутворення в клітинах, в тому числі, в імунокомпетентних клітинах. Відбувається порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, що призводять до дефектності функціонування клітин, в тому числі тих, які повинні відповідати синтезом IFN на проникнення патогену. Таке явище призводить до прогресуючої недостатності в системі інтерферону, ступінь виразності якої збільшується у міру підвищення активності гепатиту. Описані зміни можуть бути причиною прогресування ХГС, розвитку цирозу печінки.

Також у всіх хворих на ХГС до початку лікування досліджували вміст інших представників цитокинової мережі: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, TGF- β 1 та IL-1Ra.

Отримані результати до початку лікування мали неоднозначний характер (табл. 5). Так, разом із підвищенням активності гепатиту відбувалося зростання кількості IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF в сироватці крові хворих. Мінімальні цифри означених цитокінів встановлені у хворих з мінімальною активністю гепатиту, максимальні - у пацієнтів із вираженою активністю гепатиту. Однак ступінь збільшення рівня означених цитокінів в IV групі спостереження був нерівномірним: вміст IL-1 β збільшився в 5,7 разу, IL-2 – в 2,9 разу, IL-6 – в 8,2 разу, TNF – в 5,1 разу, IL-8 – в 4,4 разу, IL-12 – в 2,4 разу порівняно з відповідними показниками здорових осіб ($p < 0,05$). Такі зміни, очевидно, обумовлені станом різних клітин-продуцентів і різними функціями, які виконує кожний з цитокінів.

**Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту (M±m)**

Цитокін	I група - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II група – хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	III група – хворі з помір- но вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
IL-1β, пг/мл	55,91 ± 6,73**	67,90 ± 5,11*	174,29 ± 9,35*	228,75 ± 12,41*	40,26 ± 2,53
IL-2, пг/мл	41,54 ± 3,07*	46,73 ± 4,23*	74,38 ± 5,24*	101,22 ± 8,68*	35,18 ± 1,27
IL-6, пг/мл	9,96 ± 1,42**	14,39 ± 2,81	31,34 ± 2,76	50,43 ± 3,81*	6,15 ± 0,73
TNF, пг/мл	59,57 ± 2,39*	64,30 ± 7,28*	151,06 ± 9,27*	184,56 ± 10,37*	35,91 ± 1,21
IL-8, пг/мл	109,92 ± 5,51*	144,24 ± 9,73*	264,83 ± 10,29	301,07 ± 12,05	67,56 ± 2,83
IL-12, пг/мл	342,68 ± 11,32*	427,14 ± 10,62*	463,89 ± 12,62*	549,08 ± 12,41	231,84 ± 9,78
TGF-β1, пг/мл	3292,83 ± 273,67*	3696,17 ± 284,58*	4005,52 ± 364,42	865,95 ± 51,26	1276,31 ± 108,54
IL-4, пг/мл	73,77 ± 6,25*	56,81 ± 5,41*	31,54 ± 4,12*	15,09 ± 2,34	20,17 ± 1,80
IL-10, пг/мл	27,92 ± 2,88*	24,21 ± 1,60	15,57 ± 1,06**	11,82 ± 1,67**	18,29 ± 0,57
IL-1Ra, пг/мл	1261,53 ± 74,20*	1432,29 ± 76,61*	847,34 ± 69,86**	724,26 ± 53,42*	981,45 ± 49,87
IL-1β/IL-1Ra	0,044 ± 0,001*	0,047 ± 0,001*	0,206 ± 0,001*	0,316 ± 0,002*	0,041 ± 0,001

П р и м і т к и:

- * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,05).
- ** – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових людей (p<0,01).

При проведенні статистичного аналізу встановлено прямий кореляційний зв'язок між IL-2 і АлАТ, який характеризує ступінь цитолітичного процесу в печінці (r= 0,993). Сила зв'язку розцінена як виражена, що свідчить про безпосередню участь IL-2 в механізмах розвитку та прогресування патологічного процесу при ХГС.

Проведено кореляційний аналіз між вмістом IL-6 (який бере участь в розвитку запальних, імунних, метаболічних, проліферативних процесів) і концентрацією продуктів ПОЛ – ДК (r= 0,973) та МДА (r= 0,863); IL-6 та

компонентами глутатіонової протиперекисної системи – G-SH ($r = -0,913$) та ГР ($r = -0,933$). Отримані результати свідчать про наявність прямого вираженого кореляційного зв'язку між ІЛ-6 та ДК і МДА; зворотного кореляційного зв'язку між ІЛ-6 та G-SH і ГР. Отже, продукція ІЛ-6 збільшується у міру зростання інтенсивності процесів ПОЛ та зниження активності АОС хворих.

Посилення фіброзування супроводжувалося підвищенням концентрації TNF в сироватці крові хворих на ХГС. Так, при значенні TNF ($59,57 \pm 2,39$) пг/мл ознаки помірного фіброзу та цирозу встановлені у 43,3 % хворих; при значенні TNF ($64,3 \pm 7,28$) пг/мл – у 48,9 % хворих; при значенні TNF ($151,06 \pm 9,27$) пг/мл – у 62,2 % хворих; при значенні TNF ($184,56 \pm 10,37$) пг/мл – у найбільшій кількості хворих – 82,2 %. Іншими словами, високий вміст цього цитокіну є негативною ознакою, що свідчить про значну активність процесу фіброзоутворення в печінковій тканині та зростання активності запального процесу в печінці.

Інтерферони, через ініціацію синтезу TNF, здатні сприяти елімінації вірусу з організму хворих. Але при ХГС, хоча і відбувається значне збільшення продукції TNF, цей механізм не спрацьовує внаслідок дефіциту, який розвивається з боку системи інтерферону. Встановлено зворотню виражену кореляцію між продукцією TNF та IFN- α ($r = -0,943$), TNF та IFN- γ ($r = -0,913$). Дисбаланс TNF та IFN- γ у хворих з помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту, разом з іншими факторами, призводить до подальшого прогресування хвороби, інтенсивнішого перебігу процесу фіброзування та розвитку цирозу в печінковій тканині.

У хворих на ХГС виявлена гіперпродукція представника хемокінів – ІЛ-8, яка виражено корелювала із змінами продукції ІЛ-1 β ($r = 0,993$), TNF ($r = 0,993$), концентрацією ДК ($r = 0,993$) та МДА ($r = 0,863$). Зворотний виражений кореляційний зв'язок встановлено між ІЛ-8 та G-SH ($r = -0,963$), ІЛ-8 та ГР ($r = -0,983$). Поглиблення порушення синтезу ІЛ-8 відбувалося разом із активацією АлАТ ($r = 0,993$) та зростанням активності гепатиту. Отже, підвищення рівня ІЛ-8 можна вважати критерієм прогнозування деструктивних процесів в гепатоцитах.

ІЛ-12, за своїми властивостями, справляє стимулюючий вплив на продукцію TNF. Встановлено прямий виражений кореляційний зв'язок між ІЛ-12 та TNF ($r = 0,913$), також зворотний виражений зв'язок між ІЛ-12 та IFN- γ ($r = -0,993$). Можна припустити, що підвищений рівень ІЛ-12 є недостатнім для повноцінної індукції синтезу IFN- γ в умовах HCV-інфекції. Це, у свою чергу, може бути одним з факторів дефектної відповіді імунної системи на проникнення HCV до організму хворого.

При ХГС спостерігався інший характер порушень показників TGF- β 1, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-1Ra (див. табл. 5). Так, встановлено поступове підвищення кількості TGF- β 1 у сироватці крові хворих з мінімальною, слабо та помірно вираженою

активністю гепатиту, в той час, як у пацієнтів з вираженою активністю – суттєве зниження вмісту TGF-β1 (в 1,5 разу) порівняно з нормою ($p < 0,05$).

За даними ДЛШ, в I групі спостереження ознаки помірного фіброзу та цирозу печінки встановлено сумарно у 39 (43,3 %) хворих (рис. 2). В цій групі показник TGF-β1 складав $(3292,83 \pm 273,67)$ пг/мл. Подальше зростання активності гепатиту супроводжувалося збільшенням кількості хворих з індексом фіброзу понад 4: сумарно 44 (48,9 %) таких хворих – в II групі спостереження (показник TGF-β1 склав $(3696,17 \pm 284,58)$ пг/мл), 56 (62,2 %) – в III групі (TGF-β1 дорівнював $(4005,52 \pm 364,42)$ пг/мл). Розбалансування метаболічних процесів супроводжувалося подальшою активацією фіброзування печінкових клітин (74 (82,2 %) хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки в IV групі спостереження), порушенням основних функцій гепатитів і, відповідно, зменшенням продукції TGF-β1 до $(865,95 \pm 51,26)$ пг/мл.

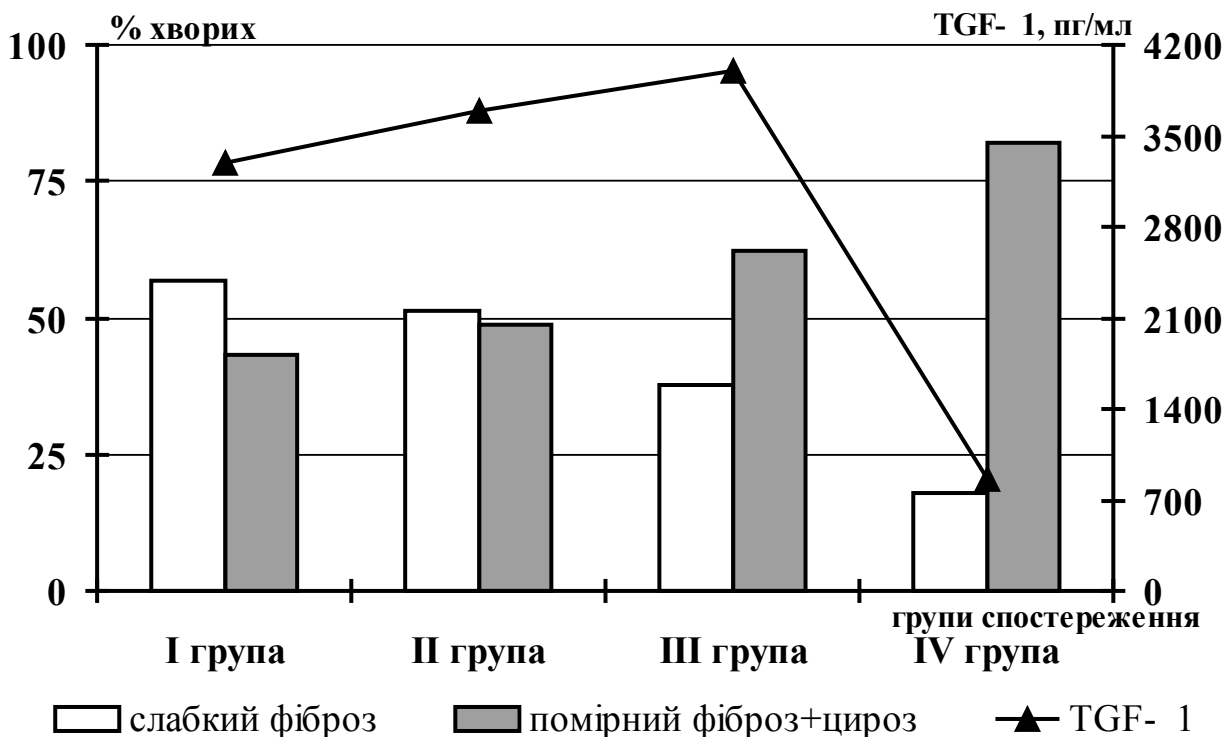


Рис. 2. Динаміка продукції TGF-β1 і відсоток хворих на ХГС з ознаками фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ залежно від активності гепатиту

Таким чином, низький рівень TGF-β1 є прогностично несприятливою ознакою, що свідчить про значні імунологічні та метаболічні розлади, високу активність запального процесу в печінці, інтенсивне фіброзоутворення.

Максимальні значення IL-4 та IL-10 встановлені у хворих з мінімальною активністю гепатиту. При збільшенні активності ХГС продукція протизапальних IL-4 та IL-10 набувала поступового зменшення. При чому, рівень IL-10 у групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту був у 1,2 разу менше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), в той час як показник IL-4 залишався ще на підвищеному рівні ($p < 0,05$).

Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між АлАТ та ІЛ-4 ($r = -0,993$), ІЛ-1 β та ІЛ-4 ($r = -0,983$), TNF та ІЛ-4 ($r = -0,973$). Такий характер зв'язку може бути пов'язаним із здатністю ІЛ-4 конкурувати за рецептори з ІЛ-1 β та TNF, частково блокуючи їхні ефекти. Однак в умовах дисбалансу ПОЛ/АОС спостерігається недостатність продукції ІЛ-4 та неможливість здійснення його основних біологічних функцій.

ІЛ-4 є одним з представників цитокинової мережі, які здатні активувати Th-лімфоцити в бік Th2-лімфоцитів, що призводить до стимуляції гуморальної ланки імунної відповіді. Але, можливо, в умовах метаболічної інтоксикації, недостатності в системі антиоксидантного захисту, що призводить до зростання запальної інфільтрації печінки, цей механізм є недостатнім. Означені зміни відбуваються на фоні підвищеної секреції біологічно активних речовин, в т.ч. активних форм кисню, накопичення надлишкових продуктів пероксидації, функціональної декомпенсації АОС.

ІЛ-10 є специфічним інгібітором функцій IFN- α та IFN- γ . Такі обставини сприяють тому, щоб розглядати разом динаміку вмісту ІЛ-10 і IFN I та II типу. Найбільшим цифрам IFN- α та IFN- γ у хворих на ХГС з мінімальною активністю гепатиту відповідало максимальне значення ІЛ-10. Більш суттєве зниження титрів IFN- α та IFN- γ відбувалося на фоні зниження продукції ІЛ-10. У пацієнтів з вираженою активністю гепатиту найнижчі показники IFN- α та IFN- γ супроводжувалися найменшим вмістом ІЛ-10 ($11,82 \pm 1,67$) пг/мл. Таким чином, прогресуюча недостатність у системі інтерферону відбувалася разом із порушенням продукції ІЛ-10.

У хворих на ХГС прогресуюча недостатність інтерферогенезу, дефіцит ІЛ-10 і гіперпродукція ІЛ-12 призводили до подальшого поглиблення порушень формування адекватної імунної відповіді. Кінцевим результатом цього було зростання активності гепатиту, прискорення процесів фіброзоутворення та розвитку цирозу печінки.

Спрямованість продукції ІЛ-1Ra при первинному обстеженні хворих була така: підвищувалася в сироватці крові хворих I та II груп (відповідно у 1,3 та 1,4 разу порівняно із здоровими обстеженими, $p < 0,05$) та знижувалася при зростанні активності запального процесу в печінці – у пацієнтів III і IV груп (відповідно нижче в 1,2 та 1,3 разу порівняно із здоровими обстеженими, $p < 0,05$). Такі показники ІЛ-1Ra справляли суттєвий вплив на формування співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-1Ra в усіх групах спостереження. Якщо у хворих I групи значення ІЛ-1 β /ІЛ-1Ra перевищувало розраховану фізіологічну величину лише в 1,1 разу, у хворих II групи – в 1,2 разу, то в III групі відмічено значне (в 5 разів) підвищення цього показника ($p < 0,05$). А в IV групі отриманий результат у 7,5 разів перевищував значення, встановлене не лише у здорових осіб, а також у пацієнтів з мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$). Такі результати вказують на неадекватну продукцію ІЛ-1Ra, що призводить до зсуву рівноваги ІЛ-1 β /ІЛ-1Ra в бік ІЛ-1 β та порушенням

зв'язування IL-1Ra з рецептором IL-1 і свідчать про недостатність захисту організму хворих від HCV.

На наш погляд, дисбаланс в системі цитокінів, який проявлявся надлишковою їх кількістю, надмірним викидом або їх недостатністю є результатом ушкоджуючої дії продуктів ПОЛ на клітини печінки в умовах недостатності АОС та одним з факторів прогресування патологічного процесу.

Оскільки в сироватці крові обстежених пацієнтів знайдено значні порушення продукції досліджених цитокінів (порівняно з практично здоровими), можна припустити, що такі прояви захворювання, як слабкість, швидка втомлюваність, зниження апетиту можуть бути пов'язаними не тільки з накопиченням продуктів ПОЛ, але також із дисбалансом у цитокіновій системі.

Суттєві зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів виявлено у 246 (68,3 %) хворих із слабо вираженою, помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту. У 266 (73,9 %) хворих до початку лікування встановлено зменшення вмісту лейкоцитів (табл. 6), яке відбувалося відповідно до збільшення активності гепатиту. Так, при обстеженні II групи пацієнтів встановлено, що кількість лейкоцитів була менше показника здорових в 1,2 разу, III групи – в 1,5 разу ($p < 0,05$). Найменший показник ($3,91 \pm 0,26$) $\cdot 10^9/\text{л}$, що в 1,6 разу нижче, ніж у здорових осіб, відмічено в групі хворих з вираженою активністю ХГС ($p < 0,05$).

Вказані порушення у хворих на ХГС супроводжувалися збільшенням кількості лімфоцитів. Тенденція розвитку лімфоцитозу була протилежною: найбільша відносна та абсолютна кількість лімфоцитів визначалася у IV групі, найменші величини цих клітин відмічена в I групі ($p < 0,05$).

У всіх обстежених пацієнтів виявлено зниження відносної та абсолютної кількості CD3+-лімфоцитів. Найбільший показник у відсотковому та абсолютному значенні встановлено у хворих з мінімальною активністю гепатиту, що було відповідно в 1,4 разу та 1,3 разу нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). У хворих із слабо вираженою активністю гепатиту ці показники були в 1,4 разу нижче за норму ($p < 0,05$). У хворих з помірно вираженою активністю гепатиту число CD3+-клітин зменшувалося в 1,7 разу у відсотковому та в 1,5 разу в абсолютному значенні ($p < 0,05$). Найменша кількість CD3+-лімфоцитів виявлена у хворих з вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$).

Також у хворих на ХГС встановлено зниження рівня CD4+-лімфоцитів (див. табл. 6), ступінь якого залежав від активності гепатиту. Так, у хворих на ХГС з мінімальною активністю патологічного процесу в печінці відбувалося незначне зменшення кількості Th-лімфоцитів. У міру прогресування хвороби спостерігалось подальше поглиблення нестачі CD4+-клітин: у групі пацієнтів із слабою активністю гепатиту отримані дані були менше норми в 1,3 разу у відсотковому та в 1,2 разу в абсолютному розрахунку; в групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – відповідно в 1,5 та в 1,3 разу ($p < 0,05$). Зниження числа CD4+-лімфоцитів було найбільше в IV групі хворих, де

zareestrovana nayb'lysha k'lyk'yst' paats'entiv z oznakami pomirnoho fibrozu ta cirozu pečinky za DLIŠ – kratn'yst' zmenšennya subpopulyatsii CD4+-klytin skladyala 1,7 u vidstokovomu ta 1,5 v absołutnomu rozrahunku ($p < 0,05$). Ta ka nedostatn'yst' vmystu Th-limfocytiv sv'idschyt' pro pryhnyčennya imunologichnykh mekhanizmv zahystu u khvorix na XGS.

Таблиця 6

Субпопуляційний склад лімфоцитів у крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту ($M \pm m$)

Показник	I група - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II група - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	III група - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
Лейкоцити, 10^9 /л	$5,33 \pm 0,49$	$4,96 \pm 0,64^*$	$4,15 \pm 0,71^*$	$3,91 \pm 0,26^*$	$6,17 \pm 0,35$
Лімфоцити, %	$28,94 \pm 3,28^*$	$31,65 \pm 2,73^*$	$40,25 \pm 1,69^*$	$43,85 \pm 1,31^*$	$24,3 \pm 0,64$
10^9 /л	$1,54 \pm 0,03$	$1,57 \pm 0,01^*$	$1,68 \pm 0,03^*$	$1,71 \pm 0,04^*$	$1,50 \pm 0,02$
CD3+, %	$52,73 \pm 1,42^*$	$49,91 \pm 1,84^*$	$41,47 \pm 1,65^*$	$37,52 \pm 1,76^*$	$71,38 \pm 1,34$
10^9 /л	$0,81 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,03^*$	$0,70 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,03^*$
CD4+, %	$38,62 \pm 1,05^*$	$34,11 \pm 1,27^*$	$29,23 \pm 1,48^*$	$25,97 \pm 0,62^*$	$43,70 \pm 3,51$
10^9 /л	$0,59 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,03^*$	$0,49 \pm 0,02^*$	$0,44 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,03$
CD8+, %	$27,96 \pm 1,14^*$	$32,17 \pm 1,22^*$	$35,21 \pm 1,13^*$	$38,05 \pm 1,34^*$	$23,54 \pm 1,23$
10^9 /л	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,01^*$	$0,59 \pm 0,01^*$	$0,65 \pm 0,01^*$	$0,35 \pm 0,01$
CD4 / CD8	$1,38 \pm 0,02^*$	$1,06 \pm 0,02^*$	$0,83 \pm 0,01^*$	$0,68 \pm 0,01^*$	$1,86 \pm 0,03$
CD16+, %	$20,35 \pm 1,67$	$19,81 \pm 0,52$	$15,33 \pm 1,48^*$	$11,39 \pm 1,24^*$	$21,62 \pm 1,45$
10^9 /л	$0,32 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,01^*$	$0,19 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,02$
CD56+, %	$11,74 \pm 0,83$	$10,91 \pm 0,75$	$9,63 \pm 0,52^*$	$8,16 \pm 0,63^*$	$12,53 \pm 0,91$
10^9 /л	$0,18 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,02^*$	$0,19 \pm 0,01$
CD25+, %	$18,61 \pm 1,44$	$16,72 \pm 1,13$	$13,88 \pm 1,71^*$	$11,46 \pm 1,32^*$	$19,33 \pm 1,65$
10^9 /л	$0,28 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,19 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,02$
CD20+, %	$25,72 \pm 1,16^*$	$28,34 \pm 1,51^*$	$30,46 \pm 1,27^*$	$34,63 \pm 1,82^*$	$18,46 \pm 1,32$
10^9 /л	$0,40 \pm 0,01^*$	$0,44 \pm 0,02^*$	$0,51 \pm 0,03^*$	$0,59 \pm 0,02^*$	$0,28 \pm 0,01$
T/V-лімфоцити	$2,05 \pm 0,05^*$	$1,76 \pm 0,09^*$	$1,36 \pm 0,05^*$	$1,08 \pm 0,06^*$	$3,88 \pm 0,07$

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямий зв'язок між CD4+-лімфоцитами та цитокіном TGF- β 1, який ці клітини здатні синтезувати. Однак сила такого зв'язку розцінена, як слабка ($r = 0,573$). Таким чином, у хворих на ХГС продукція TGF- β 1 формується під впливом метаболічних

(дисбаланс в системі ПОЛ/АОС) та імунологічних (недостатність CD4+-лімфоцитів) порушень.

Інша тенденція встановлена при вивченні вмісту субпопуляції CD8-лімфоцитів у хворих на ХГС до початку лікування (див. табл. 6). Мінімального значення кількість циркулюючих Ts-лімфоцитів набувала у хворих з нормальною активністю АлАТ – $(27,96 \pm 1,14) \%$ та $(0,43 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Разом із активацією запального процесу в печінці відмічено поступове зростання кількості CD8+-лімфоцитів. Максимальне число Ts-лімфоцитів встановлено в групі хворих з активацією АлАТ більш ніж у 10 разів. Отримані результати в 1,6 разу у відсотковому та в 1,8 разу в абсолютному значенні перевищували показники здорових ($p < 0,05$).

За нашими даними, розвиток хронічної HCV-інфекції супроводжувався підвищенням вмісту IL-2 та CD8+. Кореляційний аналіз показав наявність вираженого зв'язку між Ts-лімфоцитами та IL-2 ($r = 0,943$). Можна припустити, що інтенсифікація продукції IL-2, у відповідь на втручання HCV, є недостатньою для необхідного рівня активації CD8+-лімфоцитів і здійснення їх основної функції – знищення клітин, інфікованих вірусом.

Важливе значення при проведенні оцінки стану імунної системи має показник CD4/CD8, який характеризує інтенсивність імунної відповіді. Виявлене зниження кількості Th-лімфоцитів і збільшення Ts-лімфоцитів у хворих на ХГС відбивалося на формуванні показника імунорегуляторного індексу. Найбільше значення CD4/CD8 зареєстровано в I групі спостереження – $1,38 \pm 0,02$, але означена величина була менше, встановленої норми ($p < 0,05$). У міру прогресування патологічного процесу спостерігалось подальше зниження імунорегуляторного індексу: $1,06 \pm 0,02$ при слабкій, $0,83 \pm 0,01$ при помірній та $0,68 \pm 0,01$ при вираженій активності гепатиту ($p < 0,05$).

Слід відмітити, якщо показник CD4/CD8 < 1 , мова йде про розвиток імунодефіциту. При ХГС таке значення CD4/CD8 встановлено в III та IV групах спостереження, де відмічали значну активацію АлАТ. У сироватці крові та еритроцитах таких хворих також встановлено значне збільшення концентрації продуктів ПОЛ і виражену недостатність активності глутатіонової протиперекисної системи, низькі індекси декомпенсації G-SH/МДА. За даними ДЛШ, в III та IV групах спостереження виявлено найбільший відсоток хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки.

Отже, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у хворих на ХГС можна використовувати з діагностичною метою, як показник активності хвороби та як один з прогностичних критеріїв ефективності призначеного лікування.

Дані таблиці 6 свідчать про зниження вмісту в крові хворих на ХГС маркерів поверхневого фенотипу НК-клітин – CD16+ та CD56+ до початку лікування. При чому, зменшення кількості CD16+-лімфоцитів було більш вираженим, ніж CD56+-лімфоцитів. Зменшення числа НК-клітин мало поступовий характер і залежало від виразності запального процесу в печінці.

Якщо в сироватці крові хворих I та II груп спостереження отримані дані відповідали показниками здорових осіб ($p > 0,05$), то в III групі спостереження кількість CD16+-клітин та CD56+-клітин була вірогідно нижче за норму.

В IV групі хворих спостерігалася найменша кількість НК-клітин, яка характеризувалася наступними відхиленнями від показників здорових людей: CD16+ – в 1,9 разу у відсотковому та в 1,7 разу – в абсолютному вимірі; CD56+ – в 1,5 разу і у відсотковому, і в абсолютному обчисленні ($p < 0,05$). В цій групі встановлена найбільша кількість пацієнтів зі скаргами на слабкість, зниження працездатності, втомлюваність, різноманітні диспепсичні явища. 45 (50 %) хворих мали жовті шкіру та склери; всі пацієнти – гепато- або гепатоспленомегалію. У сироватці крові виявлено підвищення активності АЛАТ більш ніж у 10 разів, показника тимолової проби; у 64 (71,1 %) хворих – гіпопротеїнемію, у 55 (61,1 %) – диспротеїнемію. За ДЛШ у 82,2 % таких хворих встановлені ознаки помірного фіброзу та цирозу печінки. Таким чином, зниження кількості натуральних кілерів відбувається разом із збільшенням активності гепатиту та супроводжує тяжкий перебіг хвороби.

НК-клітини отримують від IL-12 стимул до продукції IFN- γ , що визначає характер специфічної імунної відповіді як клітинно-опосередкованої. IL-10 є фізіологічним антагоністом IL-12 та альтернативним регуляторним цитокином для НК-клітин. IL-10 здатний інгібувати продукцію IFN- γ НК-клітинами. Тому зниження кількості IFN- γ у хворих на ХГС можна розглядати як наслідок комплексу імунологічних порушень у вигляді недостатнього збільшення продукції IL-12, CD16+-, CD56+-лімфоцитів і зменшення кількості IL-10.

Кількість клітин з рецепторами до IL-2 (CD25+-лімфоцити) мала тенденцію до зниження у всіх обстежених хворих на ХГС. Однак різниця між аналогічними показниками у пацієнтів з мінімальною, слабо вираженою активністю гепатиту та здоровими була незначною як у відсотковому, так і в абсолютному обчислюванні ($p > 0,05$). У хворих з активацією АЛАТ до 10 разів кратність зменшення Т-лімфоцитів з рецепторами до IL-2 складала 1,4 у відсотковому та 1,3 в абсолютному розрахунку ($p < 0,05$). Найменші цифри відмічені в IV групі спостереження, до якої ввійшла найбільша частка хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки. Отримані результати були в 1,7 у відсотковому та в 1,5 разу в абсолютному значенні менше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

Динаміка числа CD25+-лімфоцитів і вмісту IL-2 була різноспрямованою. Так, найменша концентрація IL-2 встановлена у пацієнтів з нормальною активністю АЛАТ, у яких відмічені фізіологічні значення CD25+клітин. Максимальна кількість IL-2 відзначена в групі хворих із збільшенням активності АЛАТ більш ніж в 10 разів. Однак, кількість CD25+-клітин у таких хворих була найменшою, як у відсотковому, так і в абсолютному значенні. Тобто, Кореляційний аналіз показав наявність зворотного вираженого зв'язку між CD25-клітинами та IL-2 ($r = -0,983$).

Отже, відсутність необхідної кількості клітин з рецепторами для зв'язування ІЛ-2 та надлишкова кількість ІЛ-1 β (який здатний стимулювати продукцію ІЛ-2) є факторами, що призводять до високого вмісту ІЛ-2 в сироватці крові хворих на ХГС. Однією з функцій ІЛ-2 є участь у клітинній імунній реакції на втручання чужорідного патогену. Однак при ХГС в умовах загальної Т-лімфоцитопенії (див. табл. 6) навіть надмірна кількість ІЛ-2 є, на наш погляд, недостатньою для забезпечення адекватної клітинної відповіді, що призводить до хронізації та прогресування запального процесу в печінці.

До початку лікування у всіх хворих на ХГС встановлено підвищення загальної кількості В-лімфоцитів (CD20+-лімфоцитів) – у хворих I групи (див. табл. 6) в 1,4 разу у відсотковому та абсолютному розрахунку, у хворих II групи – відповідно в 1,5 і в 1,6 разу, у хворих III групи – в 1,7 та 1,8 разу порівняно із здоровими ($p < 0,05$). Найбільші показники CD20+-клітин – $(34,63 \pm 1,82) \%$ та $(0,59 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ мали хворі з вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$).

ІЛ-4 бере участь в активації В-лімфоцитів. ІЛ-6, у свою чергу, подає сигнал до диференціювання В-лімфоцитів. Встановлено, що продукція ІЛ-6 збільшувалася одночасно з підвищенням загальної кількості В-лімфоцитів і набувала максимального значення (в 8,2 разу вище фізіологічного показника) у пацієнтів з підвищенням активності АЛАТ більш ніж у 10 разів. Показник ІЛ-4, навпаки, зменшувався у міру збільшення активності патологічного процесу в печінці.

Такі зміни відбувалися поряд із підвищенням інтенсивності реакцій ПОЛ, прогресуванням функціональної недостатності глутатіонової протиперекисної системи, зростаючими порушеннями інтерферогенезу та дисбалансом в системі цитокінів. Поряд з цим у хворих спостерігали прогресування запального процесу в печінці, подальший розвиток фіброзу або цирозу в печінковій тканині. В імунологічному плані означені зміни свідчать про порушення процесів і активації, і проліферації В-лімфоцитів, що посилюються у міру прогресування патологічного процесу в печінці.

Виявлена зворотна виражена кореляція між числом CD20+- та CD3+-лімфоцитів ($r = -0,963$). Тобто зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) відбувалося разом із збільшенням числа В-лімфоцитів (CD20+).

Проведено розрахунок співвідношення Т/В-лімфоцитів. До початку лікування у хворих з мінімальною активністю гепатиту отримано результат, який в 1,8 разу був нижче, ніж у здорових, у групі із слабо вираженою активністю гепатиту – в 2,1 разу, в групі з помірно вираженою активністю гепатиту – в 2,8 разу ($p < 0,05$). У хворих з вираженою активністю ХГС встановлено найменше співвідношення кількості CD3/CD20-лімфоцитів, яке дорівнювало $1,08 \pm 0,06$ і було в 3,5 разу нижче, ніж у здорових ($p < 0,05$). В усіх випадках зниження означеного показника відбувалося за рахунок зменшення кількості Т-лімфоцитів та одночасного підвищення вмісту В-лімфоцитів, що

свідчить про розвиток недостатності клітинної ланки імунітету у хворих на ХГС, яка поглиблюється у міру прогресування активності хвороби.

Таким чином, у обстежених хворих на ХГС виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів, зниженням вмісту Th-лімфоцитів, підвищенням кількості Ts-лімфоцитів. Внаслідок цього відбувався зсув імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+.

Вплив аміксину ІС на динаміку клінічних прояв, метаболічних та імунологічних показників у хворих на хронічний гепатит С. З метою корекції виявлених метаболічних та імунологічних порушень 60 хворим (30 – із слабкою та 30 – з помірною активністю гепатиту), разом із базисною терапією, призначали індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС по 1 таблетці (0,125 г) 1 раз на день, 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Всього проведено 10 курсів лікування з місячною перервою між курсами. Контрольну групу склали 60 хворих (30 – із слабкою та 30 – з помірною активністю гепатиту), яким призначали лише базисну терапію.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними (тривалість і виразність астеновегетативного синдрому, диспепсичних прояв), біохімічними (концентрація загального білірубіну, активність амінотрансфераз, тимолової проби) показниками, враховували зміни індексу фіброзу за ДЛШ, наявність RNA HCV. Також у сироватці крові та еритроцитах хворих досліджували концентрацію продуктів ПОЛ, визначали стан АОС, системи інтерферону, проводили вивчення динаміки цитокінів, субпопуляційного складу Т-лімфоцитів і кількості В-лімфоцитів. Контрольні дослідження здійснювали після I, V та X курсів лікування. В зв'язку зі значним переважанням генотипу 1b HCV серед хворих на ХГС в Одеському регіоні, порівняльна оцінка ефективності лікування залежно від генотипу не проводилася.

В результаті проведених досліджень встановлено позитивний вплив терапії із застосуванням аміксину ІС на клінічний перебіг ХГС, що проявлялося скороченням тривалості таких скарг, як загальна слабкість, емоційна лабільність, втрата апетиту, відчуття тяжкості в правому підребер'ї. Такі позитивні зміни відмічали вже після I курсу лікування 56,7 % хворих основної групи та 18,3 % хворих контрольної групи. Однак стійкий позитивний ефект терапії з додаванням аміксину ІС спостерігався після закінчення V курсу лікування (81,7 % хворих проти 26,7 %). Покращення самопочуття хворих і, як результат – покращення якості життя відзначено у 56 (93,3 %) пацієнтів основної групи проти 18 (30 %) контрольної групи. Після закінчення лікування відмічено зменшення або нормалізацію розмірів печінки у 33 (55 %) хворих, яким призначали аміксин ІС та у 19 (31,7 %) хворих, які отримували лише базисну терапію; печінки та селезінки – у 14 (23,3 %) і у 5 (8,3 %) хворих відповідно.

Призначене лікування справляло вплив на активність АлАТ і в контрольній, і в дослідній групах хворих. Однак, за умов використання інтерфероногену аміксину ІС швидше знижався і нормалізувався цей показник. Так, після I курсу лікування у 4 (13,3 %) хворих контрольної та 9 (30 %) хворих основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту спостерігали нормалізацію активності АлАТ; після V курсу – відповідно у 10 (33,3 %) та 23 (76,7 %) хворих. Після X курсу лікування нормальна активність АлАТ відзначена у 12 (40 %) хворих контрольної та у 28 (93,3 %) хворих основної групи.

При помірній активності гепатиту встановлено наступні дані: після I курсу лікування в контрольній групі активність АлАТ нормалізувалася лише у 1 (3,3 %) хворого, знизилася до 3 норм – у 8 (26,7 %) хворих, тоді як в основній дорівнювала фізіологічному показнику у 5 (16,7 %) хворих, зменшувалася до 3 норм – у 19 (63,3 %) хворих. За умов помірно вираженої активності гепатиту, після V курсу в групі хворих, які отримували лише базисну терапію, нормальна активність АлАТ спостерігалася у 3 (10 %), активація до 3 норм – у 9 (30 %), а при застосуванні аміксинотерапії у 16 (53,3 %) хворих відзначали нормальну активність АлАТ, у 12 (40 %) – її значне зниження. Закінчення лікування супроводжувалося наступними результатами: нормалізація активності АлАТ відбувалася у 8 (26,7 %) хворих контрольної та 23 (76,7 %) хворих основної групи; збільшення активності цього ферменту до 3 норм – у 6 (20 %) хворих контрольної та у 7 (23,3 %) хворих основної групи; активність АлАТ залишалася на первинному рівні – у 16 (53,3 %) хворих (всі – представники контрольної групи).

Індекс фіброзу за ДЛШ зменшився у значної кількості хворих (55 – 91,7 %), які при лікуванні використовували індуктор ендogenous інтерферону. Слід відмітити, що такі позитивні зміни відбувалися після закінчення V та до X курсів терапії: спостерігалася зменшення кількості пацієнтів з ознаками помірного фіброзу (до лікування – 29 (48,3 %), після лікування – 11 (18,3 %) хворих) та, відповідно, збільшення кількості пацієнтів з ознаками слабого фіброзу за ДЛШ (до лікування – 27 (45 %), після лікування – 46 (76,7 %) хворих). Однак, ні базисна терапія, ні базисна терапія + аміксин ІС не справляли суттєвого впливу на показник індексу фіброзу у хворих із сформованим цирозом печінки.

Після X курсу лікування RNA HCV виявляли у 49 (81,7 %) хворих основної та 56 (93,3 %) контрольної групи. Відповіли на терапію аміксином ІС зникненням RNA HCV із сироватки крові 11 (18,3 %) хворих (6 хворих із слабо та 5 – з помірно вираженою активністю гепатиту) основної групи. Рецидиви на фоні аміксинотерапії спостерігалися у 9 (15 %) хворих (5 хворих із слабо та 4 – з помірно вираженою активністю гепатиту) цієї групи та характеризувалися нетривалим перебігом і меншою тяжкістю, ніж до початку лікування. Значне покращення якості життя відмітили 56 (93,3 %) хворих, яким призначали терапію з додаванням аміксину ІС.

Також призначення аміксину ІС призводило до відновлення балансу в системі ПОЛ/АОС (рис. 3). Після 12 місяців (V курсів) лікування встановлена нормалізація концентрації ДК та МДА і в сироватці крові, і в еритроцитах хворих основної групи, яка спостерігалася також у 56 (93,3 %) хворих цієї групи після закінчення лікування. У хворих основної групи із слабкою активністю гепатиту вміст ДК знижався в 1,4 разу в сироватці та в 1,5 разу в еритроцитах крові; при помірній активності гепатиту – в 1,8 разу і в сироватці, і в еритроцитах крові хворих ($p < 0,05$). Кратність зниження вмісту МДА при слабкій активності ХГС складала 1,6 і в сироватці, і в еритроцитах у хворих із слабкою активністю ХГС; 1,6 в сироватці та 1,9 в еритроцитах хворих з помірною активністю ХГС ($p < 0,05$). В контрольній групі у більшій частини хворих (41 - 68,3 %) отримані показники вмісту ДК та МДА перевищували відповідні результати пацієнтів основної групи та здорових протягом всього терміну лікування ($p < 0,05$).

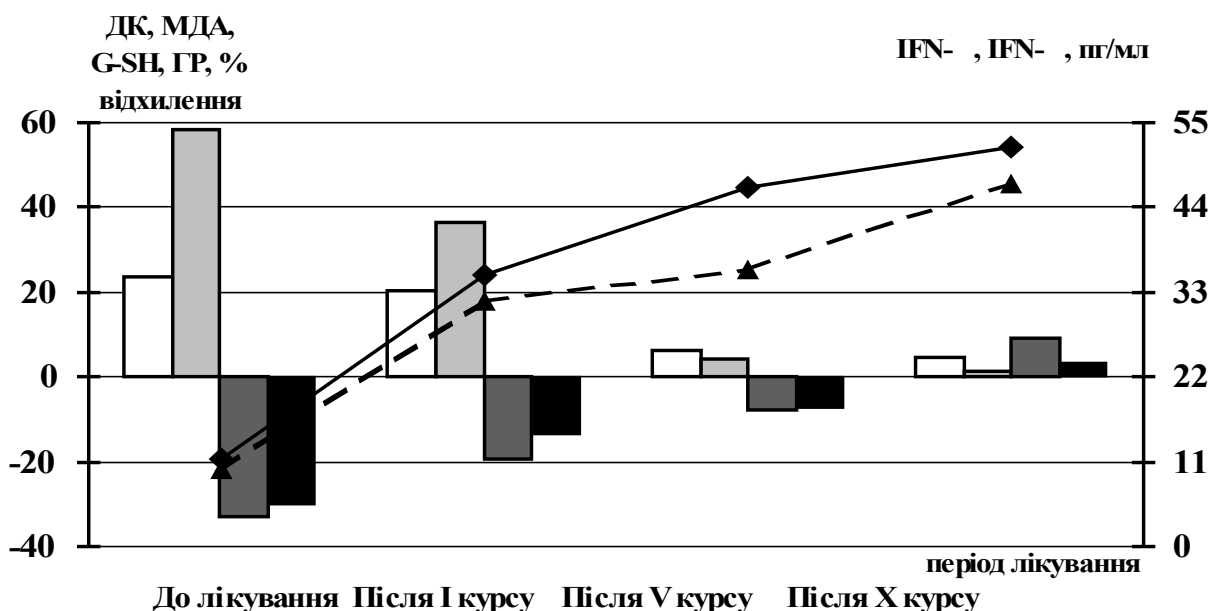
Використання аміксинотерапії справляло суттєвий вплив на функціональну активність глутатіонової протиперекисної системи. Вміст G-SH в сироватці крові хворих основної групи із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту (відповідно, $(118,45 \pm 5,54)$ і $(114,41 \pm 8,40)$ мг/мл сироватки) знаходився в межах фізіологічних величин вже після закінчення V курсу терапії ($p > 0,05$). Також після 12 місяців лікування аміксином ІС відзначали нормалізацію активності ГР у сироватці крові хворих із слабо та помірно вираженою активністю ХГС – відповідно $(32,81 \pm 2,13)$ і $(30,9 \pm 3,88)$ нмоль НАДФ·Н₂/хвил. на 1г білка ($p > 0,05$) та в еритроцитах хворих із слабкою активністю – $(234,11 \pm 11,47)$ НАДФ·Н₂/хвил. на 1г Нв. Закінчення лікування супроводжувалося фізіологічними значеннями ГР і в сироватці, і в еритроцитах у всіх хворих основної групи ($p > 0,05$).

Нормалізація концентрації G-SH та активності ГР за умов лікування з додаванням інтерфероногену призводила до змін показника індексу декомпенсації АОС. Вже після I місяця аміксинотерапії збільшувалася кількість хворих, у яких значення цього індексу свідчило на користь функціональної компенсації АОС – 24 (40 %) хворих проти 5 (8,3 %) хворих до початку лікування. Така позитивна динаміка набувала свого подальшого розвитку впродовж лікування, і після його закінчення, лише у 6 (10 %) пацієнтів основної групи (у 2 діагностовано слабо та у 4 – помірно виражену активність гепатиту) відмічали стан субкомпенсації АОС. Таким чином, призначення комплексного лікування з використанням аміксину ІС сприяє усуненню існуючого дисбалансу в системі ПОЛ/АОС.

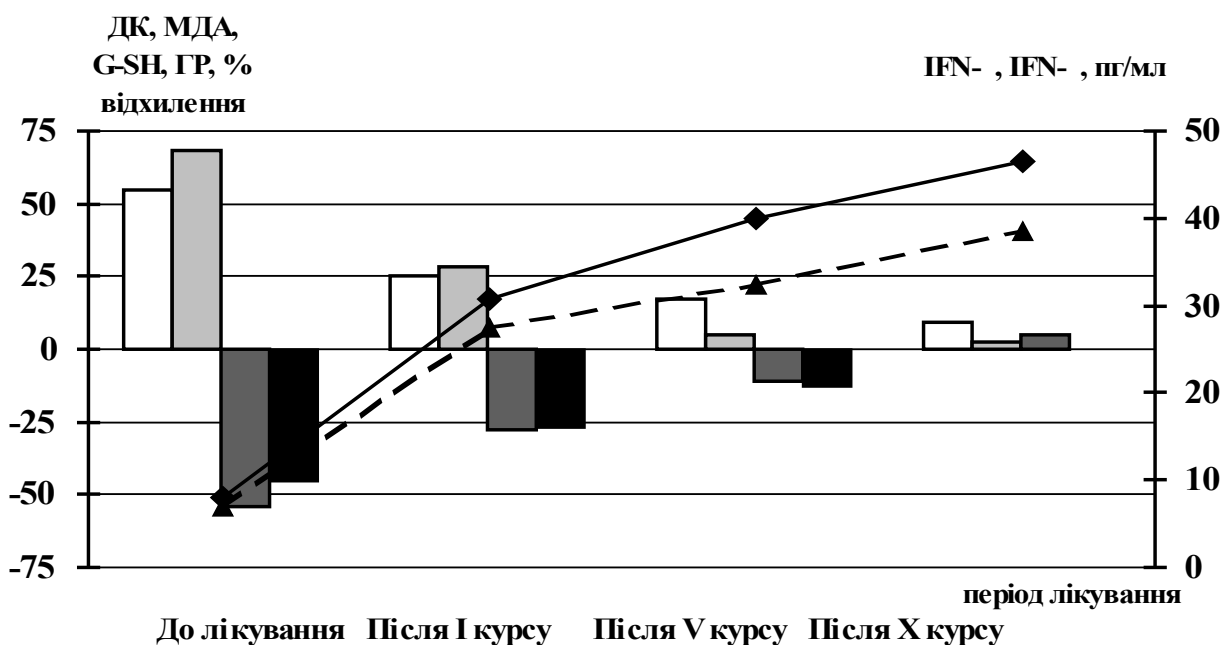
Суттєві позитивні зміни в системі інтерферону відбувалися вже після I курсу лікування. Так, рівень сироваткового IFN у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту після I курсу терапії збільшувався в 8,9 разу, після V – в 14,7 разу порівняно з первинним показником ($p < 0,05$). У хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – відповідно в 9,1 та 15,3 разу ($p < 0,05$).

Закінчення лікування супроводжувалося наступними показниками сироваткового IFN: при слабкій активності гепатиту – $(45,43 \pm 2,11)$ Од/мл, при помірній активності гепатиту – $(41,17 \pm 2,67)$ Од/мл, які відповідно в 21,6 та 19,6 разу перевищували результат здорових людей ($p < 0,05$).

Слабко виражена активність гепатиту



Помірно виражена активність гепатиту



□ ДК □ МДА □ G-SH □ ГР ◆ IFN- α ▲ IFN- γ

Рис. 3. Динаміка вмісту ДК, МДА, G-SH, IFN- α , IFN- γ і активності ГР у сироватці крові хворих на ХГС основної групи залежно від тривалості терапії

Також аміксин ІС справляв індукуючий вплив на здатність Т-лімфоцитів до продукції IFN- α та IFN- γ . Однак підвищення синтезу означених компонентів системи IFN відбувалося значно меншою мірою, поступово, разом із збільшенням курсів аміксинотерапії. Після X курсу аміксинотерапії вміст IFN- α складав ($51,83 \pm 1,41$) пг/мл за умов слабо та ($46,45 \pm 1,19$) пг/мл за умов помірно вираженої активності ХГС, що відповідно в 2,2 і 2,0 рази перевищувало норму ($p < 0,01$). Показник IFN- γ збільшувався в 2,4 разу у хворих з помірно та в 1,9 разу у хворих із слабо вираженою активністю ХГС порівняно із здоровими людьми ($p < 0,05$). В контрольній групі хворих вміст IFN- α і та IFN- γ був значно меншим ($p < 0,05$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок продукції сироваткового IFN та G-SH ($r = 1,003$), IFN- α та G-SH ($r = 0,973$), IFN- γ та G-SH ($r = 0,973$) у хворих основної групи. Виражена сила такого зв'язку свідчить про те, що стимуляція інтерферогенезу перебігає на фоні активації АОС, відновлення біологічних властивостей клітин, в т.ч. імунокомпетентних клітин.

В основній групі пацієнтів відмічена нормалізація рівня основних регуляторних цитокінів. По закінченню лікування встановлено наступні значення кількості IL-1 β – ($39,65 \pm 2,90$) пг/мл при слабо вираженій та ($43,42 \pm 2,82$) пг/мл при помірно вираженій активності гепатиту, IL-2 – відповідно ($36,49 \pm 2,38$) і ($39,32 \pm 3,53$) пг/мл, IL-4 – ($23,84 \pm 2,64$) і ($21,91 \pm 1,04$) пг/мл, IL-6 – ($7,03 \pm 0,86$) і ($8,6 \pm 0,06$) пг/мл, IL-8 – ($70,09 \pm 5,17$) і ($77,29 \pm 7,10$) пг/мл, IL-12 – ($227,58 \pm 10,47$) і ($248,17 \pm 9,39$) пг/мл, TNF – ($37,82 \pm 3,53$) і ($38,84 \pm 3,79$) пг/мл та TGF- $\beta 1$ – ($1389,42 \pm 128,47$) і ($1537,98 \pm 164,59$) пг/мл. Такі результати відповідали показникам здорових людей ($p > 0,05$), лише кількість IL-6 у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту декілька перевищувала норму ($p < 0,01$). Показники IL-10 та IL-1Ra знижались у пацієнтів із слабо вираженою активністю гепатиту і дорівнювали відповідно ($18,11 \pm 1,45$) і ($1006,25 \pm 47,37$) пг/мл, та підвищувалися у пацієнтів з помірно вираженою активністю гепатиту – відповідно ($17,85 \pm 0,57$) і ($1120,5 \pm 91,87$) пг/мл. Але у всіх обстежених хворих, які отримували комплексне лікування із застосуванням аміксину ІС, відзначено зникнення дисбалансу в функціонуванні системи цитокінів.

Також встановлена нормалізація показників клітинного імунітету, яка проявлялася збільшенням числа CD3+ в 1,4 разу при слабо та в 1,6 разу при помірно вираженій активності ХГС, CD4+ – відповідно в 1,2 і 1,4 разу, CD16+ – в 1,1 і 1,3 разу, CD56+ – 1,1 і 1,3 разу і CD25+лімфоцитів – в 1,1 і 1,4 разу та одночасним зменшенням кількості клітин з фенотипом CD8+ – в 1,4 і 1,5 разу та CD20+ – в 1,5 і 1,6 разу, порівняно з результатами до початку лікування ($p < 0,05$). Відбувалося зростання показника імунорегуляторного індексу CD4/CD8, однак отримані значення залишалися вірогідно нижчими за норму ($p > 0,05$). Такі зміни призводили до нормалізації співвідношення Th1/Th2-лімфоцитів, також Т/В-лімфоцитів, а разом з активацією інтерферогенезу та збалансованою роботою системи цитокінів, очевидно, сприяли усуненню існуючої недостатності клітинної ланки імунної відповіді. Результатом таких

позитивних змін було припинення подальшого поглиблення деструктивних процесів в печінковій тканині, гальмування розвитку фіброзу та цирозу.

Таким чином, використання аміксину ІС в комплексі лікувальних заходів у хворих на ХГС є доцільним та патогенетично обґрунтованим.

Порівняльна оцінка ефективності монотерапії аміксином ІС та комбінованої терапії аміксином ІС і веро-рибавірином у хворих на хронічний гепатит С. Враховуючи той факт, що індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС не справляв значного впливу на ерадикацію RNA HCV з організму хворих, 60 хворим (у 30 первинно діагностували слабо виражену активність гепатиту та ще у 30 – помірно виражену активність) призначали комбіновану терапію із використанням аміксину ІС і синтетичного аналога гуанозіну – веро-рибавіріну. Комбінація аміксин ІС + веро-рибавірин нами досліджена вперше. Групою співставлення в даному випадку були хворі, які отримували комплексну терапію із використанням лише аміксину ІС.

Веро-рибавірин призначали по 1000 мг (якщо маса хворого < 75 кг) або по 1200 мг (якщо маса хворого > 75 кг) на добу, в 2 прийоми. Тривалість лікування складала 12 місяців.

При порівнянні отриманих даних виявлено, що результати комбінованої терапії позитивно впливали на клінічний перебіг ХГС. Однак не встановлено суттєвої різниці термінів та частоти зникнення основних жалоб у хворих, яким призначали комбіновану терапію та у хворих, в лікуванні яких використовували монотерапію аміксином ІС. Так, після 1 місяця лікування скарги на слабкість, зниження апетиту, нудоту, тяжкість в правому підребер'ї пред'являли 25 (41,7 %) хворих, які використовували комбіновану терапію та 26 (43,3 %) хворих, яким призначали лише аміксин ІС, після 3 місяців лікування – відповідно 19 (31,7 %) і 21 (35 %), після 6 місяців лікування – 16 (26,7 %) і 18 (30 %), після 12 місяців лікування – 10 (16,7 %) і 11 (18,3 %) хворих. Протягом 6 місяців терапії у більшій кількості хворих (12 (20 %) після 1 місяця, 7 (11,7 %) після 3 місяця та 5 (8,3 %) після 6 місяця лікування), яким призначали комбінацію аміксину ІС та веро-рибавіріну спостерігали емоційну лабільність, що було пов'язаним з побічною дією веро-рибавіріну. У таких хворих дозу препарату не знижали, поступово відбулося стихання означеної скарги.

Проведення дослідження активності АлАТ показало швидкіше зниження/нормалізацію цього показника у пацієнтів, яким призначали аміксин ІС + веро-рибавірин. Через 1 місяць лікування нормалізація активності цього ферменту спостерігалася у 14 (23,3 %) хворих, яким проводили аміксинотерапію та у 18 (30 %) хворих за умов використання комбінованої терапії, через 3 місяці – відповідно у 22 (36,7 %) і 25 (41,7 %), через 6 місяців – у 30 (50 %) і 34 (56,7 %) хворих, через 12 місяців – у 39 (65 %) і 45 (75 %) хворих. Але при розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ відмічено однакові результати за умов застосування комбінованої та монотерапії. Таке явище може бути обумовлено тим, що веро-рибавірин не справляв впливу на складові компоненти ДЛШ: кількість

тромбоцитів, показник протромбінового часу у вигляді міжнародного нормалізованого відношення та показник співвідношення АлАТ/АсАТ (хоча і призводив до більш швидкої нормалізації активності амінотрансфераз, ніж використання лише аміксину ІС).

Не відзначено суттєвих відмінностей при проведенні порівняльного аналізу показників ПОЛ (ДК та МДА), АОС (G-SH та ГР), інтерферогенезу (сироватковий IFN, IFN- α , IFN- γ), основних представників системи цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1Ra та TGF- β 1), субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, CD20+, CD25+). Тому приведення таких даних вирішили недоцільним. Лише при вивченні продукції TNF зафіксована її нормалізація в сироватці крові хворих, яким призначали аміксин + веро-рибавірин через 3 місяці від початку лікування ($p > 0,05$). В групі співставлення такі позитивні зміни відбувалися лише через 10 місяців ($p > 0,05$).

Найбільш значна різниця ефективності комбінованої та монотерапії виявлена при аналізі результатів вірусологічного дослідження. Використання веро-рибавірину призводило до розвитку первинної позитивної реакції у 38 (63,3 %) хворих, неповної ремісії – у 14 (23,4 %) хворих, відсутність реакції на лікування встановлена у 3 (5 %) хворих, рецидиви спостерігали у 5 (8,3 %) хворих.

Виходячи з вище викладеного, терапія хворих на ХГС з використанням комплексу препаратів – аміксин ІС + веро-рибавірин – є перспективною, обґрунтованою, яка справляє противірусний, імуномодулюючий та антиоксидантний ефект, призводить до позитивних клінічних змін, біохімічної та вірусологічної відповіді, покращення якості життя хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розкрито особливості функціонування системи ПОЛ/АОС, інтерферогенезу, низки цитокінів і клітинної ланки імунітету у хворих з різною активністю хронічного гепатиту С. Показаний їх взаємозв'язок та зв'язок з процесами фіброзоутворення. На підставі отриманих даних обґрунтовано нове рішення проблеми підвищення ефективності (оптимізації) лікування хворих на хронічний гепатит С шляхом довготривалого застосування інтерферогену аміксину ІС та комбінації аміксину ІС з веро-рибавірином, що дозволяє поліпшити клінічний перебіг захворювання, запобігти подальшому розвитку запального процесу, усунути виниклі метаболічні та імунологічні порушення, покращити якість життя хворих.

1. У хворих на хронічний гепатит С встановлено інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів, яка супроводжується накопиченням дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Ступінь виразності таких змін пов'язаний з активністю патологічного процесу в печінці. Зростання вмісту дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в сироватці крові та еритроцитах відбувалося паралельно із збільшенням активності гепатиту. Найбільшу

концентрацію дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду виявлено в сироватці крові та еритроцитах хворих із вираженою активністю патологічних змін в печінці. Такі хворі частіше скаржилися на динамію, емоційну лабільність, зниження працездатності, відсутність апетиту, втрату маси тіла, порушення процесів травлення, встановлено підвищення концентрації загального білірубину, активацію АлАТ більш ніж в 10 разів, у 71,1 % хворих спостерігалася гіпопротеїнемія, у 61,1 % – диспротеїнемія, у 46,7 % – гепатомегалія, 53,3 % – гепатоспленомегалія.

2. У сироватці крові та еритроцитах хворих на хронічний гепатит С встановлено зменшення кількості відновленого глутатіону та зниження активності глутатіонредуктази, які поглиблювалися разом із зростанням активності гепатиту. Значне зниження функціональної активності антиоксидантної системи спостерігалася у хворих з помірною та вираженою активністю гепатиту. Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між кількістю продуктів ПОЛ і показниками глутатіонової протиперекисної системи. Об'єктивним показником функціонального стану системи антиоксидантного захисту є індекс декомпенсації (G-SH/МДА), який доцільно використовувати для обґрунтування призначення препаратів з антиоксидантним механізмом дії.

3. Поглиблення дисбалансу в системі ПОЛ/АОС супроводжувалося зростанням активності запального процесу в печінці та активацією фіброзоутворення, про що свідчить зростання індексу фіброзу за дискримінантною лічильною шкалою. При мінімальній та слабо вираженій активності хронічного гепатиту С переважали хворі з ознаками слабого фіброзу (відповідно 56,7 і 51,1 %). При помірно вираженій та вираженій активності гепатиту індекс фіброзу був понад 4, збільшувалася кількість хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу (62,2 і 82,2 %).

4. У хворих на хронічний гепатит С відбувається зниження концентрації сироваткового інтерферону та продукції лейкоцитами IFN- α та IFN- γ . Прогресування недостатності інтерферогенезу співпадає із збільшенням активності запального процесу в печінці. Найменші показники IFN- α та IFN- γ (в 5 та 5,8 разу менше за норму) встановлені у хворих на ХГС із підвищенням активності АлАТ більш, ніж в 10 разів.

5. У сироватці крові хворих на хронічний гепатит С спостерігалася підвищення концентрації цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, яке прогресувало разом із зростанням активності хвороби. Встановлено, що кількість IL-4, IL-10 та IL-1Ra за умов низької активності хронічного гепатиту С збільшувалася. Але із зростанням активності патологічного процесу в печінці вміст означених цитокінів знижувався і був нижче за норму. Поряд з цим, виявлено неоднозначні зміни з боку TGF- β 1: якщо при мінімальній, слабо та помірно вираженій активності ХГС вміст цього цитокіну поступово

підвищувався, то при подальшій активації запального процесу в печінці його показник був нижче, ніж у здорових людей.

6. У хворих на хронічний гепатит С відбуваються зміни субпопуляційного складу лімфоцитів у вигляді зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів, Th-лімфоцитів, NK-клітин. Мають місце зсув імунорегуляторного індексу Th/Ts в бік Ts-лімфоцитів, дисбаланс Th1/Th2-лімфоцитів, підвищення числа В-лімфоцитів та зниження показника Т/В-лімфоцитів, що свідчить про значні порушення захисних властивостей організму хворих.

7. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між індексом декомпенсації АОС і станом інтерферогенезу ($r=0,963$), а також зворотну кореляцію індексу декомпенсації АОС та індексу фіброзу за ДЛШ ($r=-0,993$), що свідчить про участь метаболічних процесів та інтерферогенезу в механізмах розвитку патологічного процесу та фіброзоутворення при хронічному гепатиті С.

8. Монотерапія аміксином ІС призводила до зниження в сироватці крові та еритроцитах хворих на хронічний гепатит С концентрації продуктів ПОЛ, підвищення функціональної активності системи глутатіону, активації зниженого інтерферогенезу, усунення дисбалансу в системі регуляторних цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IL-4, IL-10 та IL-1Ra), відновлення субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, CD16+, CD56+), нормалізації імунорегуляторного індексу Th/Ts і співвідношення Т/В-лімфоцитів. Стійкі позитивні зміни спостерігалися після п'ятого курсу лікування. Ефективність терапії підвищувалася разом із збільшенням призначених курсів аміксину ІС (8 – 10). Призначення аміксину ІС супроводжувалося покращенням якості життя у 93,3 % хворих, зниженням активності АлАТ, АсАТ у 65 % хворих, зменшенням кількості рецидивів у 9 % хворих, елімінацією RNA HCV у 18,3 % хворих; у 63,3 % хворих відбувалося зменшення індексу фіброзу за ДЛШ.

9. Комбінована терапія аміксином ІС і веро-рибавірином протягом 1 року порівняно з дворічною монотерапією аміксином ІС має значні переваги: частіше спостерігали зникнення RNA HCV з сироватки крові хворих (63,3 % проти 18,3 %, $p<0,05$), у меншій кількості хворих встановлено відсутність реакції (5 % проти 20 %, $p<0,05$) та відмічено рецидиви (8,3 % проти 15 %, $p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ХГС для визначення необхідності призначення антиоксидантних препаратів у комплексному лікуванні слід використовувати індекс декомпенсації АОС (G-SH/МДА), який є показником функціонального стану системи антиоксидантного захисту. Значення G-SH/МДА 0,19 і менше є показанням для застосування означеної групи лікарських засобів.

2. Для прогнозування перебігу ХГС та його наслідків доцільно визначати вміст TGF- β 1 в сироватці крові. Зниження показника продукції TGF- β 1 нижче

(865,95 ± 51,26) пг/мл у хворих на ХГС свідчить про високу інтенсивність фіброзування в печінці.

3. До комплексної терапії хворих на ХГС слід включати індуктор ендогенного інтерферону аміксин ІС, дія якого сприяє активації інтерферогенезу, відновленню балансу в системі ПОЛ/АОС, усуненню дисбалансу в цитокіновій мережі, нормалізації показників клітинної ланки імунної системи хворих. Призначення аміксину ІС призводить до покращення якості життя хворих, нормалізації біохімічних показників, скорочення тривалості та зменшення кількості рецидивів, запобігає подальшому розвитку фіброзу в печінці. Оптимальною схемою призначення препарату слід вважати наступну: 0,125 мг 1 раз на день, 2 дні підряд на тиждень. Курс лікування – 5 тижнів. Загальна кількість курсів – 10 з місячною перервою між ними.

4. З метою підвищення ефективності лікування хворих на ХГС слід призначати комбіновану терапію аміксином ІС та веро-рибавірином. Веро-рибавірин призначають по 1000 мг (якщо маса хворого < 75 кг) або по 1200 мг (якщо маса хворого > 75 кг) на добу, в 2 прийоми, тривалість лікування складає 12 місяців. Результатом такої комбінованої терапії є зменшення або зникнення запального процесу в печінці, припинення фіброзоутворення в печінковій тканині, формування клітинно-опосередкованої імунної відповіді, зникнення у частини хворих (63,3 %) RNA HCV. При такій терапії спостерігається покращення стану і якості життя хворих, нормалізація або зменшення розмірів печінки та селезінки, зникнення ознак ендогенної інтоксикації, відновлення біохімічних показників, що характеризують наявність деструктивних процесів у печінці.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чабан Т.В. Сравнительная оценка клинической эффективности применения амиксина и лаферона при хроническом гепатите С / Т.В. Чабан, Е.В. Никитин // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2000. - Вип. 9. - Кн. 4. - С. 198-199. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз ефективності призначеного лікування).*

2. Нікітін Є.В. Застосування аміксину в терапії хронічного гепатиту С / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан // Інфекційні хвороби. – 2005. - № 4. – С. 42-45. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз ефективності призначеного лікування, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

3. Чабан Т.В. Стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С з нормальною активністю амінотрансфераз / Т.В. Чабан // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць – Київ; Луганськ; Харків. – 2005. – Випуск 6 (69). – С. 243-247.

4. Современные аспекты противовирусной и патогенетической терапии вирусных гепатитов / [Е.В. Никитин, К.Л. Сервецкий, Е.Н. Усыченко, А.Л. Роганкова, Т.В. Чабан] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2005. - № 2 (42). – С. 24-27. *(Здобувачем здійснено збір та аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

5. Роль процесів внутрішньоклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С / [Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецкий, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, Т.В. Чабан] // Одеський медичний журнал. – 2005. - № 3 (89). – С. 93-96. *(Здобувачем здійснено збір та аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

6. Сучасні уявлення про механізм дії та використання інтерферонів і інтерфероногенів при хронічних гепатитах / [Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецкий, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, Т.В. Чабан] // Інфекційні хвороби. – 2005. - № 2. – С. 74-79. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

7. Нікітін Є.В. Значення системи інтерферону в забезпеченні резистентності організму людини / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецкий // Інфекційні хвороби. – 2006. - № 3. – С. 67-72. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

8. Нікітін Є.В. Перспективи використання цитокінів в медичній практиці / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецкий // Інфекційні хвороби. – 2006. - № 4. – С. 70-76. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

9. Чабан Т.В. Значення цитокінів в патогенезі та лікуванні хронічного гепатиту С / Т.В. Чабан // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 238- 241.

10. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов / [В.Ю. Миронов, К.Л. Сервецкий, Е.В. Никитин, Б.Н. Пясецкий, Т.В. Чабан, Н.В. Андреева] // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 227-230. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз ефективності призначеного лікування, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

11. Чабан Т.В. Стан системи інтерферону, ІІ-4 та ІІ-10 у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць – Київ; Луганськ; Харків. - 2006. – Випуск 4-5 (73-74). – С. 116-121.

12. Нікітін Є.В. Роль цитокінів в патогенезі інфекційних захворювань / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецкий // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 1. – С. 57-61. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

13. Нікітін Є.В. Сучасні уявлення про систему цитокінів / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 64-69. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, узагальнення, підготовка до друку).*

14. Чабан Т.В. Динаміка вмісту фактору некрозу пухлин у хворих на хронічний гепатит С залежно від засобу терапії / Т.В. Чабан // Сучасні інфекції. – 2007. - № 1. – С. 4-9.

15. Чабан Т.В. Активність процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та інтерферогенезу у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2007. - Випуск 31. – С. 51-56.

16. Чабан Т.В. Зміни з боку стану перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та інтерферогенезу у хворих на хронічний гепатит С під впливом аміксинотерапії / Т.В. Чабан // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць – Київ; Луганськ; Харків. – 2007. – Випуск 3-4 (78-79). – С. 297-307.

17. Чабан Т.В. Стан глутатіонової протиперекисної системи, інтерферогенезу та фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 36-40.

18. Чабан Т.В. Функціонування системи ПОЛ/АОС, продукція трансформуючого фактора росту, CD4+-лімфоцитів та їх зв'язок з процесами фіброзоутворення у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 169-172.

19. Чабан Т.В. Взаємозв'язок імунорегуляторного індексу, індексу декомпенсації антиоксидантної системи та фіброзоутворення в печінці у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Вісник морської медицини. – 2007. - № 4 (38). – С. 80-85.

20. Чабан Т.В. Особливості формування продукції ІЛ-2 у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць – Київ – Луганськ - Харків. – 2007. – Випуск 5-6 (80-81). – С. 97-104.

21. Чабан Т.В. Можливість комбінованої терапії хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Сучасна гастроентерологія. – 2007 - № 6 (38). – С. 40-42.

22. Чабан Т.В. Особливості продукції деяких цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Інтегративна антропологія. – 2008. - № 1 (11). – С. 43-46.

23. Чабан Т.В. Метаболічні порушення та їх зв'язок з системою інтерферону у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Досягнення біології та медицини. – 2008. - № 1 (11). – С. 51-54.

24. Чабан Т.В. Вплив аміксину ІС на показники цитокінової мережі при лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 51-54.

25. Чабан Т.В. Взаємозв'язок ступеня фіброзоутворення в печінці та порушень в системі ПОЛ/АОС у хворих на хронічний гепатит С / Т.В.Чабан // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2008. - Випуск 33. – С.141-144.

26. Нікітін Є.В. Зміни індексу фіброзу у хворих на хронічний гепатит С в динаміці лікування / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан // Медична реабілітація, фізіотерапія, курортологія. – 2008. - № 1 (53). – С. 23-26. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз ефективності призначеного лікування, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

27. Сервецький К.Л. Использование астрагала шерстистоцветкового в комплексной терапии хронического гепатита С / К.Л. Сервецький, Е.В. Никитин, Т.В. Чабан // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. - Киев, 2001. - С. 309-313. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз ефективності призначеного лікування, статистична обробка, формулювання висновків, підготовка до друку).*

28. Патент на корисну модель 31301 Україна, МПК (2006) G 01 N 33/50 A 61 B 10/00. Спосіб визначення ступеня активності патологічного процесу в печінці у хворих на хронічний гепатит С / Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а 200713990 ; заявл. 13.12.07 ; опубл. 10.04.08, Бюл. № 7.

29. Патент на корисну модель 31302 Україна, МПК (2006) А 61 К 31/74. Спосіб лікування хронічного гепатиту / Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а 200713993 ; заявл. 13.12.07 ; опубл. 10.04.08, Бюл. № 7.

30. Патент на корисну модель 31300 Україна, МПК (2006) G 01 N 33/50 A 61 B 10/00. Спосіб визначення стану розвитку цирозу печінки у хворого на хронічний гепатит С / Нікітін Є.В., Сервецький К.Л., Чабан Т.В.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № а 200713988 ; заявл. 13.12.07 ; опубл. 10.04.08, Бюл. № 7.

31. Диагностика, лечение, профилактика и диспансеризация взрослых и детей, больных вирусными гепатитами // Методические рекомендации. – Одесса, 2002. – 30 с.

32. Никитин Е.В. Эффективность флаванобола в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С / Е.В. Никитин, Т.В. Чабан, Е.А. Буйко // Сучасна терапія хворих з інфекційною та паразитарною патологією на догоспітальному та госпітальному етапах. Методи профілактики : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, (Харків, 2002 р.). – Х., 2002. – С. 38-39.

33. Никитин Е.В. Использование флаванобола в комплексной терапии хронического гепатита С / Е.В. Никитин, Т.В. Чабан // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября, 2003 г.). – С-Пб., 2003. - С. 274-275.

34. Никитин Е.В. Использование препарата Янтарин-детокс в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С / Е.В. Никитин, Т.В. Чабан // Гепатиты в практиці терапевта, сімейного лікаря та інфекціоніста. Сучасні методи діагностики і терапії: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, (Харків, 12-12 березня, 2003 р.). – Х., 2003. – С. 190-192.

35. Нікітін Є.В. Основні напрямки в лікуванні вірусних інфекцій / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В.Чабан // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 5-6 травня 2004 р.). – Тернопіль : "Укрмедкнига", 2004. - С. 153-155.

36. Некоторые аспекты влияния интерферогена амиксина на процессы межклеточного взаимодействия у больных хроническим гепатитом С / [К.Л. Сервецкий, Е.В. Никитин, Л.Н. Величко, Е.Н. Усыченко, Т.В. Чабан, Е.М. Усыченко, А.Л. Роганкова, Е.В. Ангелова] // II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии (Москва, 14-17 мая 2004 г.). Алергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. - № 1. – С. 118.

37. Использование интерферогенов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии / [Е.В. Никитин, К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, Е.Н. Усыченко, Е.Е. Никитина, В.А. Карпинчик] // II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии (Москва, 14-17 мая 2004 г.). Алергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. - № 1. – С. 117.

38. Никитин Е.В. Современные направления терапии хронических вирусных гепатитов / Е.В. Никитин, К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан // Узловые вопросы борьбы с инфекцией : материалы Российской научно-практической конференции, (Санкт-Петербург, 1-2 декабря 2004 г.). – С-Пб, 2004. - С. 175.

39. Нікітін Є.В. Можливості застосування аміксину в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан // Проблеми клініки, діагностики і терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.). – Х., 2005. – С. 160-161.

40. Нікітін Є.В. Вплив аміксину на процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конф. і Пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 травня – 1 червня 2005 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2005. - С. 67-69.

41. Роль системы цитокинов в патогенезі хронічного гепатиту С / К.Л. Сервецький, В.Ю. Миронов, Т.В. Чабан, О.А. Герасименко // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конф. і Пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 травня – 1 червня 2005 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2005. - С. 310-311.

42. Можливі напрямки регулювання специфічної та клітинної відповіді у хворих на хронічний гепатит С / [Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан, К.М. Усиченко, А.О. Осадчий] // Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний

стан докільля. Епідеміологія, мікробіологія, діагностика : матеріали конф., (Львів, 5-6 травня 2005 р.). – Львів, 2005. - С. 164-165.

43. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / К.Л. Сервецкий, Е.В. Никитин, Т.В. Чабан // IV-і читання В.В. Підвисоцького: бюлетень матеріалів наук. конф., (Одеса, 26-27 травня 2005 р.). – Одеса, 2005. – С. 91.

44. Сучасні напрямки терапії хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан, В.Ю. Миронов // Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології: матеріали VII наук.-практ. конф. – Імунологія та алергологія. – 2005. - № 3 . – С. 101-102.

45. Чабан Т.В. Состояние интерферогенеза у больных хроническим гепатитом С / Т.В. Чабан // V-і читання В.В. Підвисоцького: бюлетень матеріалів наук. конф., (Одеса, 25-26 травня, 2006 р.). – Одеса, 2006. – С. 100-101.

46. Чабан Т.В. Метаболічні та імунологічні порушення у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Інфекційні хвороби – загальномедична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2006. - С. 113-115.

47. Некоторые особенности регуляции иммунного ответа интерферогеном амиксином у больных хроническим гепатитом С / [Е.В. Никитин, К.Л. Сервецкий, Е.М. Усыченко, Т.В. Чабан, Е.Н. Усыченко] // Материалы VI съезда аллергологов и иммунологов СНГ, (Москва, 12-14 сентября, 2006 г.). - Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 402-403.

48. Никитин Е.В. Влияние амиксина IC на интерферогенез, состояние ПОЛ/АОС у больных хроническим гепатитом С / Е.В. Никитин, Т.В. Чабан // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина, (Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 г.). – С-Пб., 2007. - С. 277.

49. Сервецкий К.Л. Содержание TNF в сыворотке крови больных хронической HCV-инфекцией в зависимости от активности гепатита / К.Л. Сервецкий, Т.В. Чабан // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 г.). – С-Пб., 2007. – С. 288.

50. Чабан Т.В. Порушення в системі цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан, О.А. Герасименко // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (Донецьк, 26-27 квітня 2007 р.). – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига". -С. 147-149.

51. Чабан Т.В. Використання комбінованої терапії аміксин IC + веро-рибавірин в лікуванні хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Сучасні

підходи до діагностики та лікування в клінічній інфектології : матеріали наук.-практ. конф., (Харків, 14 листопада 2007 р.). – Х., 2007. - С. 141-142.

52. Чабан Т.В., Взаємодія цитокінів та імунокомпетентних клітин у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан, О.І. Верещагіна // Досягнення і проблеми клінічної інфектології : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 21-22 травня 2008 р.). – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2008. - С. 102-104.

53. Чабан Т.В. Комбінована терапія хворих на хронічний гепатит С із використанням аміксину ІС та веро-рибавіріну / Т.В. Чабан // Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині : матеріали ІІ Української республіканської наук.-практ. конф., (Одеса, 15-16 травня 2008 р.). – Одеса, 2008. - С. 110.

АНОТАЦІЯ

Чабан Т.В. Взаємозв'язок процесів ПОЛ/АОС, системи цитокінів, клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України", Київ, 2008.

Дисертація присвячена питанням патогенезу хронічного гепатиту С (ХГС). Обстежено 360 хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу в печінці. Показано, що саме дисбаланс в системі ПОЛ/АОС грає важливу роль в механізмах деструкції гепатоцитів, прогресування запального процесу в печінці, є причиною розвитку фіброзу та цирозу в тканині печінки.

Встановлено, що при ХГС має місце зниження α - та γ -інтерферонпродукуючої функції лімфоцитів. Відображені особливості продукції ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, TNF, TGF- β 1, ІЛ-1Ra, ІЛ-4 та ІЛ-10 у хворих на ХГС. Виявлені зміни з боку субпопуляційного складу лімфоцитів, що призводять разом з недостатністю інтерферогенезу та зсувами в системі цитокінів до формування імунодефіцитного стану у хворих на ХГС.

З метою корекції означених порушень використовували індуктор ендогенного інтерферону аміксин ІС та його комбінацію із синтетичним аналогом нуклеозидів веро-рибавірином. Відмічений клінічний, антиоксидантний, імуномодуючий та слабкий протівірусний ефект аміксина ІС.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ПОЛ/АОС, цитокіни, клітинний імунітет, аміксин ІС.

АННОТАЦИЯ

Чабан Т.В. Взаимосвязь процессов ПОЛ/АОС, системы цитокинов, клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С и их коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины", Киев, 2008.

Диссертация посвящена вопросам патогенеза хронического гепатита С (ХГС). Обследовано 360 больных ХГС с различной степенью активностью патологического процесса в печени: по 90 больных с минимальной, слабо выраженной, умеренно выраженной и выраженной активностью гепатита. Установлено, что у больных ХГС происходят значительные изменения со стороны метаболических процессов и иммунной системы. Проникновение и репликация HCV инициируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате чего наблюдается накопление в крови больных продуктов перекисидации – диеновых конъюгат и малонового диальдегида. Одновременно развивается функциональная недостаточность антиоксидантной системы (АОС), что проявляется уменьшением содержания восстановленного глутатиона и снижением активности глутатионредуктазы. На основании результатов проведенных исследований разработан индекс, характеризующий появление признаков декомпенсации в АОС, для чего проведен расчет соотношения в сыворотке крови больных концентрации восстановленного глутатиона и малонового диальдегида. Предложенный индекс декомпенсации АОС может быть использован в практической медицине как показатель необходимости назначения лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, а так же как критерий эффективности такой терапии. Установлена обратная корреляционная связь между индексом декомпенсации АОС и индексом фиброза, рассчитанным с помощью дискриминантной счетной шкалы. Показано, что именно дисбаланс в системе ПОЛ/АОС играет основную роль в механизмах деструкции гепатоцитов, прогрессирования воспалительного процесса в печени, является причиной развития фиброза и цирроза в ткани печени.

В работе дана оценка динамики продукции основных регуляторных цитокинов в зависимости от активности гепатита. Показано, что при ХГС имеют место значительные нарушения в системе интерферона, проявляющиеся снижением α - и γ -интерферонпродуцирующей функции лимфоцитов. Установлена обратная корреляционная связь между степенью нарушений в системе интерферогенеза и степенью активности ХГС. Наиболее выраженная недостаточность интерферогенеза наблюдалась при наиболее высокой активности аминотрансфераз, наиболее активной форме ХГС и сопровождалась дальнейшим прогрессированием болезни, интенсификацией фиброзированием и развитием цирроза печени. Установлены особенности продукции IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 и IL-10 у больных ХГС. Выявлены различные тенденции в динамике концентрации этих представителей цитокиновой сети у больных с различной активностью гепатита. Показано, что

избыточное количество цитокинов или их недостаточность могут быть результатом повреждающего действия избыточных продуктов ПОЛ на клетки печени в условиях значительной недостаточности АОС, одним из факторов прогрессирования патологического процесса.

Установлены изменения со стороны субпопуляционного состава лимфоцитов, приводящие вместе с недостаточностью интерфероногенеза и сдвигами в системе цитокинов к формированию иммуннодефицитного состояния у больных ХГС, степень выраженности которого коррелирует со степенью активности воспалительного процесса в печени.

Патогенетически обосновано использование индуктора эндогенного интерферона амиксина ІС в комплексной терапии больных ХГС. Назначение препарата способствовало улучшению самочувствия больных, сокращению длительности интоксикационного, диспепсического синдромов, нормализации активности АЛАТ, прекращению дальнейшего развития процесса фиброобразования в ткани печени. Также использование интерферонгена приводило к снижению интенсивности процессов ПОЛ, восстановлению функциональной активности АОС. Иммуномодулирующее действие амиксина ІС проявлялось восстановлением и активацией интерфероногенеза, устранением дисбаланса в цитокиновой системе, нормализацией субпопуляционного состава лимфоцитов.

Назначение комбинированной терапии больным ХГС с использованием интерферонгена амиксина ІС и синтетического аналога нуклеозидов веро-рибавирин является целесообразным и обоснованным. В такой комбинации веро-рибавирин действует как противовирусный препарат, способствуя эрадикации у части больных HCV. Амиксин ІС оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее и слабое противовирусное воздействие.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ПОЛ/АОС, цитокины, клеточный иммунитет, амиксин ІС.

SUMMARY

Chaban T.V. Correlation of LP/AOS' processes, cytokine system, cellular immunity in the patients with chronic hepatitis C and their correction. – Manuscript .

Thesis for academic degree of doctor of medical science in speciality 14.01.13 – infectious diseases. Institute of epidemiology and infectious diseases named after L.V. Gromashevsky AMS Ukraine, Kiev, 2008.

The dissertation is devoted to the questions of pathogenesis of chronic hepatitis C (CHC). We have examined of 360 patients with different activity degrees of pathological process in liver. We determined, that disbalance in LP/AOS plays the main role in mechanisms of hepatocytes' destruction and progressing of liver inflammatory process. Such changes are reason to develop of fibrosis or cirrhosis in liver tissue.

Decreasing of α - and γ -interferon production lymphocytes function is established in CHC. Production peculiarities of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 and IL-10 in the patients with CHC were shown. Changes in subpopulational of lymphocytes structure together with interferonogenesis insufficiency and changes in cytokines system lead to immunodeficient state in the patients with CHC.

In order to correct such breaches inductor of endogen interferon amyxin IC and its combination with synthetic nucleosides analog vero-ribavirin were prescribed. Antioxidant, immunomodulate and weak antiviral effect of amyxin IC were noted.

Key words: chronic hepatitis C, LP/AOS, cytokines, cell immunity, amyxin IC.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АОС – антиоксидантна система
- ВРО – вільнорадикальне окислення
- ГР – глутатіонредуктаза
- ДК – дієнові кон'югати
- ДЛШ – дискримінантна лічильна шкала
- МДА – малоновий діальдегід
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ХГС – хронічний гепатит С
- CD – кластер диференціації, комплекс розрізнення
- G-SH – відновлений глутатіон
- НСV – вірус гепатиту С
- IFN – інтерферон
- IL – інтерлейкін
- IL-1Ra – рецепторний антагоніст IL-1
- INR – міжнародне нормалізоване відношення
- TGF – трансформуючий фактор росту
- Th-лімфоцити - Т-лімфоцити-помічники
- TNF – фактор некрозу пухлин
- Ts-лімфоцити – Т-лімфоцити-супресори