

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Наукові консультанти
СЕРВЕЦЬКИЙ Костянтин Леонідович,
доктор медичних наук, професор
СПІВАК Микола Якович,
член-кореспондент НАН України,
доктор біологічних наук, професор

Одеса - 2008

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ	
1.1. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної та імунної систем	17
1.2. Сучасні уявлення про систему цитокінів, її роль в патогенезі хронічного гепатиту С	26
1.3. Основні напрямки сучасної терапії хворих на хронічний гепатит С	50
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих	65
2.2. Методи дослідження	75
РОЗДІЛ 3 МЕТАБОЛІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ АКТИВНОСТІ ГЕПАТИТУ	
3.1. Стан процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит С	82
3.2. Функціональна активність антиоксидантної системи у хворих на хронічний гепатит С	90
3.3. Порухення в системі інтерферону у хворих на хронічний гепатит С	103
3.4. Показники цитокінової мережі у хворих на хронічний гепатит С	111
3.5. Показники клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С	133

РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ АМІКСИНУ ІС НА ДИНАМІКУ	
КЛІНІЧНИХ ПРОЯВ, МЕТАБОЛІЧНИХ ТА	
ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ	
НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С	
4.1.	Клінічна ефективність аміксину ІС у хворих на хронічний гепатит С 153
4.2.	Динаміка процесів ПОЛ/АОС у хворих на хронічний гепатит С під впливом аміксину ІС 177
4.3.	Зміни в системі інтерферону у хворих на хронічний гепатит С під впливом проведеного лікування 196
4.4.	Вплив лікування на вміст цитокінів 205
4.5.	Субпопуляційний склад лімфоцитів залежно від засобу терапії 229
РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ	
МОНОТЕРАПІЇ АМІКСИНОМ ІС ТА КОМБІНОВАНОЇ	
ТЕРАПІЇ АМІКСИНОМ ІС І ВЕРО-РИБАВІРИНОМ	
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С 254	
РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	275
ВИСНОВКИ	300
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	304
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	306

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АОС – антиоксидантна система

АФК – активні форми кисню

білки NS – неструктурні білки

ВРО – вільнорадикальне окислення

ГР – глутатіонредуктаза

ГП – глутатіонпероксидаза

ГТ – глутатіонтрансфераза

ДК – дієнові кон'югати

ДЛШ – дискримінантна лічильна шкала

клітини LAK – цитотоксичні клітини, активовані лімфокинами

мРНК – матрична РНК

МДА – малоновий діальдегід

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ХГС – хронічний гепатит С

CD – кластер диференціації, комплекс розрізняння

G-CSF - фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів

GM-CSF – фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів і макрофагів

G-SH – відновлений глутатіон

GS-SG – окислений глутатіон

HCV – вірус гепатиту С

HLA – антигени лейкоцитів людини

IFN – інтерферон

IL – інтерлейкін

IL-1Ra – рецепторний антагоніст IL-1

INR – міжнародне нормалізоване відношення

ISI – міжнародний індекс чутливості (тромбопластину)

K-клітини – клітини-вбивці (відповідальні за антитілозалежну клітинну цитотоксичність)

LPS – ліпополісахарид

M-CSF – фактор стимуляції утворення колоній макрофагів

MHC – основний комплекс гістосумісності

MIF – фактор гальмування міграції макрофагів

MIG – монокін, індукований γ -інтерфероном

MIP – запальний білок макрофагів

NGF – фактор росту нейронів

NK-клітини – натуральні цитотоксичні клітини, натуральні кілери

PAF – фактор, який активує тромбоцити

PTR – протромбіновий коефіцієнт

Tc-лімфоцити – T-цитотоксичні лімфоцити

TGF – трансформуючий фактор росту

Th-лімфоцити - T-лімфоцити-помічники

TNF – фактор некрозу пухлин

Ts-лімфоцити – T-лімфоцити-супресори

ВСТУП

Актуальність теми

Хронічний гепатит С (ХГС) сьогодні є актуальною проблемою не лише в Україні, але й в усьому світі. За оцінками експертів ВООЗ у світі інфіковано більше 300 млн. людей вірусом гепатиту С. У різних країнах показник частоти виявлення маркерів вірусу гепатиту С серед здорового населення і, перш за все, донорів коливається від 0,14 % до 6,0 % [46, 59, 59, 87, 100, 176, 178, 236, 360, 436, 463]. Вірус гепатиту С значно частіше, ніж інші віруси гепатитів, являється причиною виникнення цирозу печінки, на підставі якого розвивається первинна гепатоцелюлярна карцинома [10, 26, 42, 55, 56, 74, 93, 98, 152, 263, 361, 418, 476].

Труднощі діагностики захворювання на ранній стадії інфікування пов'язані з субклінічним і в більшості випадків безсимптомним перебігом хвороби. Незалежно від виразності клінічних проявів інфекційного процесу, у 60-80 % хворих розвивається хронічний гепатит. Перші клінічні прояви ХГС можуть бути різноманітними в залежності від стану імунної системи, джерела інфекції та її тривалості. Часто у хворих випадково знаходять підвищення рівня амінотрансфераз або виявляють антитіла до вірусу гепатиту С. Більшість таких хворих не пред'являють скарг, що характерні для гепатиту та відмічають лише швидку втомлюваність, зниження працездатності, помірну загальну слабкість [2, 59, 63, 79, 108, 109, 154, 178, 230, 285, 331, 344, 395, 413, 458, 466, 484, 486, 495, 533].

Зустрічаються випадки, коли ХГС перебігає з помірною або нормальною активністю амінотрансфераз. В літературі представлено спостереження, які свідчать про те, що хвороба проявлялася вже на стадії цирозу печінки. Такі хворі вмирали від кровотечі з варикозно розширених

вен стравоходу, коагулопатії, хронічної печінкової енцефалопатії [3, 5, 31, 51, 78, 142, 146, 167, 199, 374, 458, 477, 513].

Слід враховувати також високу питому вагу (30-50 % випадків за даними різних авторів) позапечінкових прояв ХГС: пізня шкірна порфірія, вогнищевий лімфоцитарний сіалoadеніт, ізольовані кон'юнктивальні виразки Мурена, кріоглобулінемія II типу, мембранозно-проліферативний гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит та інші [6, 14, 40, 41, 47, 68, 70, 72, 86, 92, 123, 183, 192, 285, 370, 372, 385, 398, 400, 407, 485, 536, 537].

Описано стійкість вірусу гепатиту С до терапії. Вона пов'язана з реплікацією вірусу при високому ступені мутацій. В результаті цього виникає декілька імунологічно різних варіантів вірусу. Організм хворого виробляє антитіла, що нейтралізують вірус лише до даної різновидності. Таким чином, вірус гепатиту С є вірусом, який вислизає з-під імунного нагляду [28, 60, 65, 179, 212, 419, 444, 445, 457].

Незважаючи на значну кількість різнобічних досліджень, які представлено в літературі, питання патогенезу ХГС вивчені недостатньо, а його терапія назавжди є ефективною [7, 186, 227, 386, 461].

Проникнення вірусу у печінку, його репродукція являються пусковим механізмом включення каскаду метаболічних, імунних реакцій, розвитку деструктивних, захисних та репаративних процесів [28, 35, 39, 56, 75, 81, 306, 476].

В розвитку патологічного процесу слід відмітити роль "метаболічної інтоксикації". Результатом цього є підвищення вмісту нормально існуючих метаболітів, продуктів їх розпаду та поява патологічних метаболітів. Серед пускових механізмів «метаболічної інтоксикації» можна виділити інтенсифікацію вільно-радикального окислення (ВРО), порушення в антиоксидантній системі (АОС), гіпоксію, зниження енергетичного потенціалу, підвищення концентрації середніх молекул, тощо [75, 76, 77, 80, 81, 257, 307].

Вивченню участі процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі різноманітних інфекційних та неінфекційних захворювань присвячено значну кількість наукових досліджень. Відомо, що надлишкова кількість продуктів пероксидації справляє значний вплив на регуляцію фосфоліпідного складу клітинних мембран, метаболізм та функціональну активність клітин, в тому числі і гепатоцитів [18, 73, 275, 448, 450]. Але, це явище не пов'язується з АОС та структурними порушеннями в печінці, що грає надзвичайно важливу роль в прогресуванні хвороби та виборі методики лікування.

Отримано переконливі дані, що у хворих на гострий гепатит В порушення функцій та структури гепатоцитів відбувається внаслідок безпосереднього впливу вірусу на печінкові клітини, підвищення активності процесів ВРО, накопичення вільних радикалів кисню (супероксидного, гідроксильного та пероксидного). У відповідь на накопичення продуктів пероксидації на початку захворювання відбувається активація АОС, яка при подальшому розвитку патологічного процесу, особливо у хворих з важкою формою ураження печінки, супроводжується зниженням, а потім і виснаженням захисних протиперекисних механізмів організму. АОС стає неспроможною нейтралізувати надлишок ушкоджуючих продуктів ПОЛ. Відбуваються зміни функцій гепатоцитів (часом незворотні), руйнування мембран гепатоцитів, вихід у цитозоль протеолітичних ферментів, що може призвести до розвитку гострого масивного некрозу печінки [73, 76, 126, 189, 244, 297].

В доступній літературі ми знайшли лише поодинокі повідомлення торкаються вивчення деяких показників ПОЛ/АОС у хворих на ХГС [79, 81, 202, 215, 244, 473], що, на наш погляд, недостатньо для розкриття механізму деструктивних процесів, які при цій хворобі відбуваються в печінці.

Імунологічні порушення при ХГС відбуваються, в основному, за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною

ланками імунітету. Клітинну відповідь активують Th1-лімфоцити-помічники (Th1-лімфоцити), гуморальну відповідь - Th2-лімфоцити. Активація та диференціація Th-лімфоцитів відбувається під впливом патогену. Припущено, що дисбаланс у співвідношенні Th1 і Th2-лімфоцитів може бути основним фактором хронізації та прогресування захворювання [30, 33, 101, 153, 187, 213, 226, 287, 334, 398, 461, 477]. Але більша частина дослідників подає ці порушення як факт, не пов'язуючи їх з іншими патогенетичними змінами в організмі хворих на ХГС.

На наш погляд, також представляє інтерес вивчення активності системи цитокінів. Цитокіни – речовини білкової природи, які беруть участь в процесах міжклітинної взаємодії в організмі. Цитокіни складають мережу взаємодій, в якій кожний цитокін володіє перекресною або синергетичною активністю з іншими цитокінами. Цитокінова мережа – це система, що саморегулюється, порушення в якій призводить до надлишкового або недостатнього синтезу різних класів цитокінів. А це, в свою чергу, сприяє розвитку різноманітних патологічних процесів в організмі людини [45, 66, 270, 271, 273, 288, 326, 340, 341, 382, 467, 472].

Цитокіни практично не утворюються клітинами імунної системи, що знаходяться в стані покою (крім трансформуючих факторів росту та фактора, який стимулює утворення колоній гранулоцитів і макрофагів). Їх появлення в сироватці крові в надлишковій концентрації свідчить про наявність загальної реакції на антиген. Найбільш вивченими цитокінами являються інтерферони, інтерлейкіни (IL), фактор некрозу пухлин (TNF), колоніестимулюючі фактори, трансформуючі фактори росту (TGF) та ростові фактори. Серед багаточисельної групи цитокінів більш пильної уваги при ХГС, на наш погляд, заслуговують інтерлейкіни та інтерферони [16, 91, 141, 143, 168, 326].

На думку частини авторів одним з вирішальних факторів хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерферогенезу. Встановлено, що у

хворих на гострий гепатит В відбуваються значні порушення інтерфероноутворення, що може бути істотною причиною для переходу гострого процесу у хронічну форму. Але при ХГС ці процеси вивчено недостатньо та нечітко. За представленими даними у хворих на ХГС відбувається пригнічення інтерфероногенезу у вигляді зниженої здатності до продукції інтерферону (IFN) α та IFN- γ , що супроводжується дисбалансом клітинної ланки імунітету. Але за іншими даними у таких хворих відмічено підвищення рівня сироваткового IFN [151, 180, 240, 259, 276, 280, 441].

У літературі наведено деякі дані щодо вивчення продукції різних прозапальних та протизапальних цитокінів при ХГС. Але, слід відмітити, що результати проведених досліджень, часом, є суперечними та не завжди висвітлюють динаміку розвитку порушень у цитокіновій мережі залежно від періоду та тяжкості перебігу ХГС. [122, 131, 139, 178, 246, 324, 327, 432, 514]. Не вивчена їх залежність від інших патогенетичних змін, зокрема від стану ПОЛ/АОС.

До того ж недостатньо представлено матеріалів, присвячених аналізу активності процесів пероксидації та функціональної здатності АОС, ролі інтерферонів, їх взаємозв'язку з розвитком патологічного процесу в печінці. Комплексне вивчення цих процесів дозволить розкрити основні ланки патогенезу ХГС, прогнозувати перебіг захворювання, удосконалити та контролювати ефективність призначеної терапії, що сьогодні є вкрай важливим для практичної медицини.

Все частіше в практичній медицині для лікування таких хворих використовуються препарати інтерферону (інтрон А, пегасис, реалдірон та ін.). Однак, позитивний результат після проведеного тривалого курсу лікування відмічено лише у 20-30 % хворих. Особливу тривогу викликає високий (до 60 %) рівень рецидивів у лікованих цими препаратами хворих [7, 29, 64, 179, 431]. Важливим аспектом залишається пошук нових, альтернативних методів лікування хворих на хронічний гепатит С [89, 130,

179, 211, 242, 312, 343]. Слід також відмітити, що сьогодні недостатньо вивчено вплив інтерферогенів на перебіг захворювання, на стан деструктивних процесів в печінці, не встановлено взаємозв'язок між дією цих препаратів та системою цитокінів.

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 і завдання дослідження

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 при різному перебігу ХГС.
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 залежно від активності 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 аміксину 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 аміксином 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 ендogenous інтерферону (аміксином 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 одержаних 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 яких пов'язана з активністю гепатиту. Встановлено,

що одною з причин надлишкової активності реакцій ПОЛ є пригнічення функціональної спроможності глутатіонової протиперекисної системи. Для оцінки функціонального стану АОС вперше розраховано та запропоновано використання індексу декомпенсації. 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

інтерфероногенезу, 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 цієї системи, 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 курсового 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 симпозіумах: 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 інсектології" (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 методичні рекомендації. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

1.1. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної та імунної систем

Гепатит С – одне з найбільш поширених захворювань з хронічним довічним перебігом. Проникнення вірусу гепатиту С (HCV) до організму людини супроводжується розвитком у 20 % хворих гострого гепатиту, у 70 % – первісно-хронічного гепатиту. ХГС є основною причиною виникнення цирозу печінки, розвитку гепатоцелюлярної карциноми [61, 69, 98, 124, 142, 161, 184, 186, 223, 263, 273, 280, 319, 350, 355, 361, 368, 409, 523].

Після того, як у хворого сформувався цироз, можуть виникати такі ускладнення, як жовтяниця, асцит, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та хронічна енцефалопатія. Це свідчить про перехід захворювання в фазу декомпенсації [124, 161, 176, 219, 299, 488].

HCV-інфекція сьогодні являє собою велику медичну, економічну та соціальну проблему. Дані аналізу свідчать про зростання розвитку цирозу (на 528 %), гепатоцелюлярної карциноми (на 279 %), смертності від захворювань печінки (на 223 %) в першому десятиріччі XXI століття. Слід відмітити, що високий рівень декомпенсації (за даними аналізу до 68 %) тягне за собою й необхідність трансплантації печінки (61 %) у таких хворих [59, 209, 335, 362, 373, 396, 489].

Ситуація ускладнюється й тим, що серед хворих на ХГС переважають особи молодого та середнього віку, тобто найбільш працездатне населення, а у осіб більш старших вікових груп при зараженні HCV швидко формується цироз печінки [114, 145, 281, 284, 293, 318, 356, 367, 522].

В даний час HCV–інфекція, на думку багатьох дослідників, є основною причиною формування всієї групи хронічних хвороб печінки [23, 31, 61, 209, 277, 329, 332].

Незважаючи на успіхи у вивченні молекулярно-біологічних властивостей вірусу, сьогодні не існує єдиної концепції патогенезу HCV–інфекції, зокрема механізму ушкодження гепатоцитів [55, 75, 101, 121, 125, 179, 322, 465]. Нез'ясоване, вірусні фактори або фактори макроорганізму є вирішальними у персистенції та хронізації гепатиту С, переході його в більш тяжкі форми. Відомо, що перебіг та наслідки HCV–інфекції визначаються факторами вірусу (кількість інфікованого матеріалу, активність реплікації вірусу, його здатність до мутацій, вислизання з-під імунного контролю) та факторами людини (зростання рівня процесів пероксидації, низька активність АОС, стан імунної системи, імуногенетичні фактори, рівень апоптозу та інші) [1, 50, 56, 80, 97, 119, 155, 196, 273, 302, 418, 469].

Останнім часом пильна увага дослідників приділяється вивченню ролі процесів перекисного окислення ліпідів в механізмах пошкодження клітинних мембран, тканинної дегенерації та запалення. Перебіг реакцій ПОЛ знайдено в біологічних системах різного рівня. Дія цих реакцій спрямована на регуляцію фосфоліпідного складу біомембран, метаболізм та функціональну активність клітин [62, 73, 88, 116, 140, 224, 256, 275, 306, 338, 448].

В фізіологічних умовах процеси ПОЛ знаходяться під контролем ферментативних та неферментативних систем клітини. Серед хімічних сполук та фізичних чинників, які впливають на інтенсивність процесів ПОЛ можна виділити прооксиданти (посилюють процеси ПОЛ) та антиоксиданти (гальмують процеси ПОЛ). До прооксидантів в живій клітині належать високі концентрації кисню, ферментні системи, які генерують супероксидні радикали (ксантіноксидаза, ферменти плазматичної мембрани фагоцитів та інші), іони двохвалентного заліза [18, 81, 218, 224, 257, 307].

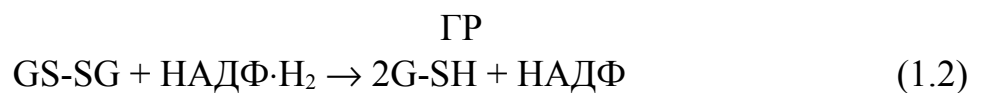
Антиоксиданти – це велика група активних сполук, які широко розповсюджені в природі. Спектр біологічної дії антиоксидантів різноманітний та обумовлений, в основному, їх захисними функціями – здатністю зв'язувати вільні радикали та зменшувати інтенсивність окислювальних процесів в організмі. Найбільш відомими антиоксидантами є церулоплазмін, апо-білок трансферрину, ферритин, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, токоферол, аскорбінова кислота, ферментативна система глутатіону [80, 90, 117, 202, 215, 225, 345, 450].

В нормі процеси ПОЛ та АОС знаходяться в стані динамічної рівноваги, порушення з боку одного з компонентів якої призводять до порушень в роботі іншого. Співвідношення інтенсивності ПОЛ та АОС визначає антиоксидантний статус клітини, тканини та організму в цілому. АОС запобігає переходу процесів ПОЛ із стабільного фізіологічного стану в патологічний [62, 73, 81, 116, 228, 307, 338, 345, 469].

До АОС належать речовини, які нейтралізують активні форми кисню (АФК) з утворенням неактивних компонентів (первинні антиоксиданти), та речовини що здійснюють захват АФК та виділення їх з організму (вторинні антиоксиданти). Мережа таких антиоксидантів передуює каскадному радикалоутворенню в імунокомпетентних клітинах, в першу чергу в фагоцитах [18, 117, 224, 228, 275, 311, 473].

Важливу роль в захисті біомембран від ушкоджуючої дії надлишкових продуктів ПОЛ грає глутатіонова протиперекисна система. Ця система володіє антиоксидантним та антирадикальним механізми, завдяки чому здатна забезпечити максимальний захист клітинних мембран від токсичних продуктів ВРО. Основними її компонентами є відновлений глутатіон (G-SH), глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіон-S-трансфераза (ГТ), між якими існує функціональний взаємозв'язок [80, 170, 311, 450].

Біосинтез глутатіону відбувається, переважно, в печінці, за участю ферментів глутатіонової редокс-системи. За допомогою G-SH токсичні перекиси перетворюються на нетоксичні речовини (формула 1.1). Цей процес супроводжується окисленням G-SH до GS-SG за участю ферменту ГП. А реакцію відновлення окисленого глутатіону (GS-SG) каталізує ГР (формула 1.2).



Існування двох форм глутатіону (G-SH та GS-SG) обумовлює існування редокс-системи, яка забезпечує окисно-відновлювальний потенціал клітини. G-SH бере участь в процесах синтезу білків, окисного фосфорилування, синтезі простагландинів та ін., здатний підтримувати антиоксидантний гомеостаз клітин організму, особливо гепатоцитів.

Доведено, що активація реакцій ПОЛ сприяє виникненню патологічних змін як при інфекційних, так і при неінфекційних захворюваннях. Однак інтенсифікація процесів ПОЛ в фізіологічних умовах є адаптаційною реакцією організму на дію шкідливих чинників [62, 73, 117, 275, 306, 314, 333, 345, 442, 448, 473].

Важливу роль в розвитку патологічного процесу грають АФК та продукти його відновлення: супероксид-аніон (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал (OH^\cdot), які утворюються під час окисно-відновних реакцій. Найбільш токсичними вважають гідроксильний радикал, оскільки він реагує з усіма макромолекулами клітини – ДНК, білками, ліпідами, вуглеводами [450, 469, 473].

Збільшення утворення вільних радикалів в організмі і пов'язане з цим посилення процесів пероксидації ліпідів супроводжується порушенням властивостей біологічних мембран і нормального функціонування клітин, що

може привести до порушення життєдіяльності клітини, її дистрофії та загибелі [450].

Найбільш важливими змінами в біомембранах є: підвищення проникності для іонів Ca^{2+} , H^+ ; зміна поверхневого заряду мембран і ліпопротеїнів; окислення тіолових груп мембранних білків та інші.

Важливу роль в патології клітини грає також інактивація іон – транспортних ферментів, до активного центру яких належать тіолові групи, в першу чергу Ca^{2+} – АТФази. Активація цього ферменту призводить до входу Ca^{2+} у клітину, збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і пошкодження клітини. Окислення тіолових груп мембранних білків сприяє появленню дефектів в ліпідному шарі мембран клітин і мітохондрій. Під дією різниці електричних потенціалів на мембранах утворюються пори, через які до клітин входять іони натрію, а до мітохондрій – іони калію. В результаті відбувається збільшення осмотичного тиску всередині клітин та їх набухання.

Збільшення проникності мембран для іонів Ca^{2+} пов'язано з тим, що продукти пероксидації здатні безпосередньо підвищувати іонну проникність ліпідного біошару. Внаслідок чого ліпідна фаза мембран стає проникливою для іонів H^+ і Ca^{2+} . Це призводить до того, що процеси окислення і фосфорилування в мітохондріях роз'єднуються, а клітина опиняється в умовах енергетичного голоду. Одночасно до цитоплазми виходять іони K^+ , які ушкоджують клітинні структури. Слід враховувати й такий фактор пероксидації, як погіршення стабільності ліпідного шару, що може призвести до електричного пробоя мембрани власним мембранним потенціалом.

Руйнування клітин внаслідок дії вільних радикалів разом з іншими факторами, якщо їх не нейтралізувати може призвести до розвитку хронічних захворювань [126, 275, 314].

Імунний захист організму також забезпечує нейтралізацію та виділення з організму різних речовин, як чужорідних ксенобіотиків, так і ендогенних

сполук. При цьому функціональні можливості імунокомпетентних клітин визначаються їх внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких ключову роль грають процеси вільно-радикального окислення та утворення АФК [18, 170, 255, 297, 306].

Такий взаємозв'язок імунної системи та АОС забезпечує надійність їх сумісної діяльності, але з іншого боку, будь-які зміни одної системи обов'язково призводять до змін іншої.

В загальному вигляді механізм регуляції імунної системи і АОС регуляторними пептидами можна уявити таким чином: під дією регуляторних пептидів, адаптогенів, цитокінів в макрофагах, утворюється невелика кількість АФК. Утворені в цитоплазмі клітин АФК сприяють активації транскрипційного фактору nuclear factor kappa B (NF – kB). В інтактних клітинах цей фактор знаходиться в неактивному стані у вигляді тримеру – комплексу, який містить три субодиниці: p50⁺p65⁺p35⁺. Останній виконує роль інгібітору транскрипційного фактору, ІкВ [255, 348, 410, 497].

Під впливом різноманітних фізико-хімічних стимуляторів (іонізуюча та ультрафіолетова радіація, цитокіни, пестициди, деякі лікарські речовини, токсичні продукти зовнішнього середовища, окисний стрес та інші) відбувається активація NF – kB, яка виражається в дисоціації тримеру та виході з нього інгібітору ІкВ [348, 411, 497].

Дисоціація ІкВ викликає швидку транслокацію димерного NF – kB з цитоплазми у ядро, де він зв'язується з відповідними ділянками гена, запускає експресію, транскрипцію і трансляцію цілого ряду цитокінів і ферментів антиоксидантної системи захисту, які в свою чергу, інактивують АФК, які утворилися [348].

В сучасній літературі наведено дані про залежність інтерферогенезу від активності процесів ПОЛ. Висловлено думку, що зниження продуктивної функції лейкоцитів і лімфоцитів у хворих на вірусні інфекції, можливо, пов'язано з біохімічними змінами, які відбуваються в біомембранах клітин.

Відомо, що одною з функцій IFN- γ є стимуляція продукції прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6. Це може сприяти активації протизапальних процесів за рахунок підвищення продукції супероксидних радикалів [106, 126, 340, 471].

Роль натуральних цитотоксичних клітин (натуральні кілери, NK-клітини) при вірусних інфекціях характеризується тим, що ці клітини здатні гальмувати реплікацію вірусів, знищувати безпосередньо заражені клітини *in vitro*, при цьому обминати “здорові” клітини. Посилений цитотоксичний ефект NK-клітин щодо заражених (а також перетворених) вірусом клітин частково зумовлений їх активацією під впливом локально виділеного IFN. Під час вірусної інфекції, як правило, спостерігається посилена активність NK-клітин. Цікавим є те, що NK-клітини здатні елімінувати заражені вірусом клітини і без участі IFN [173, 247, 375].

Привертає увагу той факт, що NK-клітини, разом з фагоцитами та T-лімфоцитами здатні утворювати АФК, що разом з іншими факторами також може приводити до апоптозу та загибелі клітин [173, 375, 517].

В роботі російських дослідників [280] показано, що найбільш високі показники прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, TNF) встановлено у хворих на ХГС з вираженою запальною інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією та мостоподібними некрозами печінки. Виражена запальна інфільтрація печінки відповідає найбільш високому рівню запальних змін в організмі. Це супроводжується підвищеною проникністю ендотелію судин; моноцити, макрофаги, лімфоцити та нейтрофіли мігрують у вогнище запалення і інфільтрують строму печінки. Відбувається активація клітин макрофагальної системи, секреція широкого спектру біологічно активних продуктів, в тому числі медіаторів імунної і запальної відповіді, протеаз, ліпаз, АФК, які справляють цитотоксичну дію та запускають процеси ВРО. Захисні окисні реакції супроводжуються утворенням токсичних метаболітів, на фоні ураження печінки не активується АОС організму та відсутня

нейтралізація дії токсинів. Токсичні метаболіти пошкоджують нормальні біоструктури клітини: білки, нуклеїнові кислоти та мембрани що веде до мутагенних ефектів та порушення структури клітинних мембран [82, 197, 450].

Доведено, що АФК, які генеруються активованими нейтрофілами в тканинах печінки, призводять спочатку до деструкції печінкових клітин в результаті активації процесів ПОЛ, а в подальшому – до фіброзу печінкової тканини [75, 80, 126, 244, 469].

Останнім часом при вивченні багатьох патологічних станів увага приділяється функціональним змінам клітинних мембран, зокрема ВРО. Відомо, що при гострому вірусному гепатиті мембранодеструкція реалізується в першу чергу через процеси ПОЛ клітинних мембран гепатоцитів, обумовлюючи механізм їх цитолізу і некрозу. Виразність процесів ПОЛ в організмі є одним з факторів, що визначає тяжкість, особливості перебігу та наслідки вірусного гепатиту [201, 244, 450].

Встановлено, що найбільш висока концентрація продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА)) спостерігається у хворих з тяжким перебігом гострого гепатиту В в періоді розпалу гепатиту. У міру зниження активності патологічного процесу відмічено й зниження вмісту ДК та МДА в сироватці крові та еритроцитах таких хворих [126, 189, 201, 412]. Слід відмітити, що активність процесів ПОЛ корелює з клінічними проявами захворювання (тривалість та виразність диспепсичних розладів, періоду жовтяниці) та показниками цитолізу гепатоцитів (активність АлАТ та АсАТ).

Сучасні дослідження торкаються також вивчення процесів ПОЛ та стану АОС при хронічних гепатитах та цирозі печінки. Встановлено, що вміст ДК та МДА у хворих на хронічні вірусні гепатити в фазі реплікації вірусу збільшується в сироватці крові односпрямовано з підвищенням цих показників в біоптатах печінки. Показники АОС (активність СОД і каталази)

в сироватці крові вірогідно знижуються, також односпрямовано з показниками в біоптатах печінки. Висловлено думку, що визначення концентрації ДК і МДА, активності СОД і каталази в сироватці крові хворих може бути використаним для оцінки важкості ушкодження печінки [202, 412, 494]. У міру формування цирозу печінки спостерігається зменшення інтенсивності процесів ПОЛ, і при цирозі вміст в крові ДК і МДА знаходиться в межах показників, які визначаються у практично здорових осіб. Відповідні дані отримано при дослідженні продуктів ПОЛ в біоптатах печінки: у хворих на хронічний гепатит відмічається висока активність ПОЛ, при цирозі печінки – низька.

Однак, в іншому дослідженні відмічено, що вірогідне збільшення концентрації кінцевого продукту ПОЛ – МДА - в сироватці крові спостерігається лише у хворих на гепатит змішаної етіології. Для хронічного перебігу моно-форми гепатиту С не є характерним підвищення вмісту МДА [126, 412, 494].

В літературі наведено суперечливі дані стосовно активності СОД – фактору внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту. Так, Ozenirler et al. не виявили значної різниці в рівні еритроцитарної СОД у хворих на ХГС в порівнянні із здоровими [345]. Разом з тим, Paq et al., аналізуючи стан АОС у хворих на ХГС показали підвищення активності цього ферменту [473]. В іншому дослідженні [126] виявлено, що при гострому перебігу гепатиту С активність СОД підвищено, в той час як при хронічному навпаки, знижено [494]. При дослідженні рівня СОД в печінкових клітинах хворих на гепатит С відмічено, що зниження активності цього ферменту є показником більш тяжкого перебігу захворювання. За даними російський вчених, вірогідне зниження активності СОД в цільній крові хворих на ХГС є доказом того, що гепатит С викликає більш виразне ураження антиоксидантної системи захисту організму і перебігає більш агресивно, ніж гепатит іншої етіології. Відомо, що HCV уражує не лише печінкові клітини, але й клітини головного

мозку. Висунуто припущення, що дефект АОС у хворих на ХГС, можливо, виникає внаслідок ураження еритроїдного ростка кісткового мозку [126].

Вивченню концентрації G-SH та глутатіонзалежних ферментів при хронічному гепатиті С присвячено лише окремі дослідження. За представленими даними при хронічному активному гепатиті та цирозі печінки відбувається зниження вмісту G-SH та підвищення активності ГТ, ГП та ГР. Вивчення активності глутатіон-S-трансферази і АлАТ в сироватці крові та пунктах печінки у хворих на ХГС показало, що ні активність ГТ, ні активність АлАТ в сироватці крові не відображують ступінь запалення в печінці [38].

Таким чином, сьогодні в доступній літературі не наведено чітких даних, що торкаються активності процесів ПОЛ та АОС у хворих на ХГС. Немає порівняльних досліджень стану ПОЛ/АОС у таких хворих в випадках, коли хвороба перебігає з нормальною або підвищеною активністю амінотрансфераз. Цікавим також, на наш погляд, є виявлення взаємозв'язку між активністю процесів вільно-радикального окислення, станом антиоксидантної системи захисту організму та імунною системою людини, зокрема цитокіновою мережею.

Подальше дослідження цих процесів дозволить, на наш погляд, глибше розкрити основні ланки патогенезу ХГС, розробити алгоритм прогнозування перебігу хвороби, вдосконалити існуючі методи лікування хворих.

1.2. Сучасні уявлення про систему цитокінів, її роль в патогенезі хронічного гепатиту С

Поряд із підвищенням активності процесів ВРО та зниженням функціональної спроможності АОС розглядаються можливі механізми

ушкодження гепатоцитів: прямий цитопатичний ефект HCV (“фактори інфекту”) та імунопатологічні механізми (“фактори макроорганізму”).

Згідно першого механізму, HCV справляє пряму цитопатичну дію, яка викликає цитоліз та кліренс інфікованих гепатоцитів [112, 191, 280]. Друга теорія базується на тому, що HCV не володіє прямими цитопатичними властивостями й порушення Т-клітинної відповіді, а саме дисбаланс у співвідношенні Th1 та Th2 – лімфоцитів може бути одним з основних факторів в механізмах хронізації та прогресуванні захворювання [121, 273, 218, 125, 276, 323, 353, 360, 365, 468].

Доведено, що HCV бере участь в процесах розвитку жирової дистрофії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму ліпідів та змін в системі ПОЛ/АОС. Наведено дані про наявність взаємозв’язку між кількістю гепатоцитів, які містять реплікативні форми вірусу та ступенем ураження печінки. Але не завжди вірусне навантаження та реплікативна активність HCV корелюють з виразністю патологічного процесу, а кількість уражених гепатоцитів співпадає з біохімічними, клінічними та гістологічними ознаками захворювання [87, 157, 159, 189, 197, 200, 264, 317].

Сьогодні не викликає сумніву той факт, що при ХГС мають місце значні порушення в імунній системі, розвиток яких залежить від якості імунної відповіді людини на проникнення та ушкоджуючу дію вірусу. Характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів-хелперів типів 1 та 2, що різняться за типом цитокінів, які вони продукують [30, 36, 102, 122, 129, 144, 153, 216, 298, 349, 363, 461, 493].

Цитокіни – низькомолекулярні білки, які синтезуються клітинами різних типів, являються медіаторами міжклітинної взаємодії при імунній відповіді, гемопоезі та запаленні, забезпечують міжклітинну міграцію, позитивну або негативну імунорегуляцію [32, 36, 237, 267, 288, 340].

До системи цитокінів належить близько 200 індивідуальних поліпептидних речовин, які мають ряд схожих біохімічних і функціональних

характеристик: плейотропність та взаємозамінюваність, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формування цитокинової мережі [45, 143, 208, 269, 281, 294, 472]. Цитокіни виділено в самостійну систему регуляції функцій організму, яка існує поряд з нервовою та гормональною регуляцією. Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, вони здатні проявляти біологічну активність як дистанційно після секреції клітиною-продуцентом (місцево та системно), так й при міжклітинному контакті. Цим система цитокінів відрізняється від молекул адгезії, що виконують функції лише при безпосередньому контакті клітин. Система цитокінів також відрізняється від гормонів, які в основному синтезуються спеціалізованими органами та діють після потрапляння в систему циркуляції [95, 262, 271, 326, 341, 470].

Цитокіни регулюють інтенсивність запальних, імунних, аутоімунних реакцій, проліферацію та апоптоз клітин, обмін білків, ліпідів та вуглеводів, підтримують постійність внутрішнього середовища організму. Цитокіни можуть стимулювати або інгібувати вказані процеси, діяти як синергісти та антагоністи, викликати каскад ланцюгових реакцій. Цитокіни, зокрема, забезпечують взаємодію клітин усередині печінки та зв'язок печінки з іншими органами як в фізіологічних умовах, так і при дії різних патогенних факторів, в тому числі вірусної інфекції [61, 110, 122, 243, 271, 309, 457, 470].

Кінцевий результат біологічного ефекту цитокінів визначається їх кількісним вмістом, тимчасовою послідовністю синтезу різних цитокінів, взаємодією між собою та іншими біологічно активними речовинами, такими як гормони, фактори росту [261, 268, 283, 288, 328, 470].

Загальноприйнятим вважається розподіл цитокінів на інтерлейкіни, колонієстимулюючі фактори, інтерферони, фактори некрозу пухлин, трансформуючі фактори [143, 267, 269, 294, 325, 326, 515]. Цитокіни, що володіють властивостями факторів росту беруть активну участь в регуляції

мієломонітоцитопоезу та лімфоцитопоезу. Процеси запалення контролюють наступні цитокіни: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN, IL-4, IL-10 та TGF. В регуляції специфічної імунної відповіді задіяно багато цитокінів: IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IFN, TGF [127, 208, 239, 262, 382, 471].

Дефекти продукції або рецепції окремих цитокінів складають значну частину серед природжених або набутих імунодефіцитів. Надмірна продукція ендогенних цитокінів сама стає фактором прогресування патологічного процесу [45, 71, 105, 127, 326, 342, 435, 471].

Цитокіни, які вивільнюються на ранішніх стадіях інфекції, допомагають визначити природу подальшої імунної відповіді. Активація Th1-лімфоцитів, що продукують IFN- γ , IL-1, IL-2, TNF веде до стимуляції функцій Т-лімфоцитів та макрофагів і розвитку імунної відповіді за клітинним типом, що грає вирішальну роль в захисті від вірусів. Th2-лімфоцити секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13, які стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету [208, 279, 309, 340, 470, 472].

IL-1 є одним із основних регуляторів імунної та запальної відповіді, який впливає майже на всі типи клітин. IL-1 виділяється переважно моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, хондроцитами, клітинами Лангерганса, клітинами глії, мезангіальними клітинами, ендотеліоцитами, В- і Т-лімфоцитами та іншими. [91, 132, 325, 326, 381, 417, 471, 544].

Існують два основні типи IL-1: IL-1 α та IL-1 β , які є продуктами різних генів. IL-1 α знаходиться переважно в клітині, а IL-1 β секретується зовнішнє. Клітинами-мішенями для IL-1 є клітини практично всіх органів та тканин. Серед багаточисельних властивостей IL-1 важливою є індукція виробки IL-2 за участю антигену, а також індукція експресії рецептора для IL-2. Стимулюючий вплив IL-1 на проліферацію Т-лімфоцитів є опосередкованим ефектом і залежить від посиленого виділення IL-2 і костимулюючого впливу

IL-6. IL-1 також індукує продукцію IFN- γ Т-лімфоцитами і IFN- γ макрофагами, ендотеліоцитами та фібробластами [91, 127, 265, 326, 383, 470].

IL-1 є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму. Дія IL-1 спрямована на стимуляцію комплексу захисних реакцій, що призводить до обмеження розповсюдження інфекції, елімінації патогенів, які проникли усередину організму та відновлення цілісності ушкоджених тканин [36, 83, 208, 243, 262, 340, 443].

До сімейства IL-1 крім прозапальних IL-1 α та IL-1 β належить також антагоніст рецептора IL-1 (IL-1Ra), який володіє протизапальною активністю. IL-1Ra взаємодіє з тими ж рецепторами, що й IL-1, але не викликає подальшого проведення внутрішньоклітинного сигналу. Найбільш сильними індукторами синтезу IL-1Ra *in vitro* є Ig G, ліпополісахарид (LPS), GM-CSF та IL-4. Однак *in vivo* більш ефективними можуть бути інші індуктори. Цікавим є той факт, що продукцію IL-1Ra стимулюють не лише різні цитокіни, а також вірусні продукти та білки гострої фази. Це свідчить про можливість активної експресії IL-1Ra у запальних вогнищах при багатьох хронічних захворюваннях. Проведено дослідження, які вказують на те, що *in vivo* баланс між IL-1 та IL-1Ra грає важливу роль в захисті організму від інфекції [83, 91, 203, 310, 414, 416, 417, 427, 428].

IL-2 виділяється Th-лімфоцитами (переважно Th1), в менших кількостях – Tc-лімфоцитами. IL-2 здатний підтримувати довготривалу культуру Т-лімфоцитів, активованих специфічним антигеном. У присутності IL-2 передусім проліферують цитотоксичні Т-лімфоцити (Tc-лімфоцити), НК-клітини, а також Т-лімфоцити-супресори (Ts-лімфоцити) і Th-лімфоцити. Отже, найважливішими процесами, які стимулює IL-2 є: проліферація та диференціація Т-лімфоцитів в напрямку цитотоксичних Т-лімфоцитів; стимуляція проліферації В-лімфоцитів у взаємодії з IL-4 та IL-5; підвищення

цитолітичної активності НК-клітин, стимуляція макрофагів [111, 129, 136, 210, 253, 326, 457].

IL-4 виділяється збудженим антигеном або мітогеном Th-лімфоцитами (переважно Th2-лімфоцитами), а також опасистими клітинами. Рецептори для IL-4 знаходяться на T- і B-лімфоцитах, на мастоцитах, моноцитах, макрофагах, фібробластах, гемопоетичних та інших клітинах. Важливою властивістю IL-4 є те, що він посилює експресію свого рецептора [168, 187, 251, 326, 340, 367, 472, 525].

IL-4 має широкий спектр дії. Одним з основних його ефектів є активація проліферації та диференціації B-лімфоцитів; експресія молекул основного комплексу гістосумісності (МНС) I та II класів на B-лімфоцитах та молекул CD23. IL-4 бере участь в процесі зміни класів синтезованих антитіл з IgM на IgE, а також деяких підкласів IgG. Слід відмітити, що IFN- γ гальмує активність IL-4. Але й IL-4, в свою чергу, пригнічує виділення антитіл, утворення яких стимулює IFN- γ , а разом з IL-10 він гальмує виділення IFN- γ Th1-лімфоцитами [91, 168, 208, 309, 459].

В комплексі з IL-13 та IL-14 IL-4 припиняє виділення моноцитами і макрофагами прозапальних цитокінів, таких, як TNF, IL-1, IL-8, макрофагального запального білка (MIP-1 α), пригнічує цитотоксичну активність макрофагів. Він стимулює синтез протизапального IL-1Ra [309, 340, 454, 470].

За сучасними даними IL-4 (разом з IFN- γ) є ключовим фактором, що визначає тип імунної відповіді, потенціює експресію секреторного компонента IgA, являється мітогеном ендотелію судин [144, 248, 262, 326, 340, 459].

IL-6 – один з білків міжклітинної взаємодії, що секретуються при запаленні. IL-6 виділяється T- і B-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, астроцитами, кератиноцитами, хондроцитами, остеобластами, клітинами амніону, гепатоцитами та ін. IL-1, інтерферони,

TNF, LPS і віруси є факторами, що стимулюють його продукцію [36, 326]. Відповідно IL-6 гальмує виділення TNF і IL-1. Також IL-1 бере участь у диференціації збуджених антигеном Т-лімфоцитів у напрямку цитотоксичних Т-лімфоцитів. Частково це залежить від IL-2, а також від індукції синтезу білків, які беруть участь в цьому процесі [129, 168, 340, 394, 429, 515].

IL-6 справляє суттєвий вплив на різні органи і системи організму людини: кров, печінку, імунну, ендокринну системи, обмін речовин. Підвищення концентрації IL-6 в сироватці крові може служити раннім чутливим, хоча й неспецифічним маркером різних запальних реакцій та супроводжується різноманітними клінічними і лабораторними ознаками: кахексія, гарячка, стомлюваність, розлад сну, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення в крові концентрації білків гострої фази запалення, зниження рівня альбуміну. IL-6 може брати участь в розвитку різних патологічних станів і хвороб: мезангіальний проліферативний гломерулонефрит, хвороба Педжета, ревматоїдний артрит, мієломна хвороба, він є одним з факторів росту при саркомі Капоші [340, 381, 454, 472].

Одним з представників хемокинів є IL-8. Цей цитокін діє на найбільший спектр клітин в порівнянні з іншими членами цієї родини. Продукція IL-8 починається у відповідь на різні екзогенні та ендогенні стимулятори, які виникають у вогнищі запалення під час розвитку місцевої захисної реакції у відповідь на проникнення патогенів. Виділення IL-8 суттєво посилює дію як IL-1, так і TNF. Найважливішою функцією IL-8 стосовно нейтрофілів є їх хемотаксичне “притягування” до місця запальної або імунної реакції, а також збудження їх бактерицидних властивостей. Опосередковано IL-8 також хемотаксично діє на деякі Т-лімфоцити, NK-клітини, а також на базофіли. IL-8 продукується мононуклеарними фагоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, ендотеліальними та іншими типами клітин [91, 160, 168, 326, 340, 354, 545].

Індукція синтезу ІЛ-8 клітинами запального вогнища може здійснюватися по трьох основних напрямках:

1. пряма активація синтезу компонентами клітин стінок бактерій та вірусами;
2. стимуляція синтезу іншими біологічно активними речовинами, які з'являються у вогнищі запалення;
3. стимуляція синтезу при внутрішньосудинному згортанні крові.

Така багатofакторна система активації синтезу свідчить про важливішу функціональну роль ІЛ-8 в регуляції запалення.

Серед ендогенних негативних регуляторів синтезу ІЛ-8 слід відмітити стероїдні гормони, IFN- α , IFN- γ , ІЛ-4 та ІЛ-10 [91, 266, 340, 435, 470, 504].

ІЛ-8 здатний активувати клітини у вогнищі запалення, посилювати адгезію та дегрануляцію нейтрофілів, активувати викид супероксидних радикалів [168, 309, 340, 354, 471].

Крім нейтрофілів, які вважаються основними клітинами-мішенями для ІЛ-8, він є хематтрактантом для активованих ІЛ-3 еозинофілів, базофілів, кератиноцитів та Т-лімфоцитів. Важливим є те, що ІЛ-8 здатний стимулювати ангиогенез шляхом активації проліферації ендотеліоцитів та гладком'язових клітин. Це, безперечно, має значення для повноцінного загоєння ушкоджених тканин. Описано здатність ІЛ-8 пригнічувати індуквану ІЛ-4 продукцію ІgE без будь-якого впливу на синтез інших класів імуноглобулінів [91, 160, 295, 354, 454, 545].

ІЛ-10 – типовий протизапальний цитокін. Його продуцентами є моноцити, активовані Th-лімфоцити, макрофаги, опасисті клітини і кератиноцити. Привертає до себе увагу здатність самих макрофагів продукувати цей цитокін, який для них є інгібітором. ІЛ-10 гальмує продукцію цитокінів Th1-лімфоцитами, моноцитами, макрофагами; інгібує продукцію IFN- γ Т-лімфоцитами та НК-клітинами, продукцію макрофагами

прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, MIF), експресію рецепторів TNF та IL-12 на NK-клітинах. Одною з його функцій є стимуляція росту і диференціації активованих В-лімфоцитів, Тс-лімфоцитів та активація NK-клітин. IL-10 є антагоністом IFN- γ : ці цитокіни інгібують як продукцію, так й біологічну активність один одного. Надлишок IL-10 призводить до зниження протиінфекційного захисту та розвитку хронічних інфекцій [34, 243, 279, 305, 320, 326, 472].

IL-12 - гетеродимер, який складається з двох глікопротеїдів – p35 і p40. Індукторами синтезу цього цитокіну є мікробні компоненти, їх продукти або прозапальні цитокіни. Продукцію IL-12 може індукувати IFN- γ . Клітинами-мішенями для IL-12 являються NK-клітини, CD4+, CD8+ та В-лімфоцити [173, 208, 340].

IL-12 є ключовим цитокіном для посилення клітинно-опосередкованої імунної відповіді та ініціації ефективного захисту проти вірусів, грибів, найпростіших. IL-12 активує проліферацію, диференціювання NK-клітин і Т-лімфоцитів, підвищує їх цитотоксичну активність і продукцію інших цитокінів. Основні продуценти IL-12: моноцити, макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли, активовані В-лімфоцити. Індукторами синтезу цього цитокіну служать мікробні компоненти та їх продукти або прозапальні цитокіни. Головний ефект - індукція синтезу IFN- γ , який в свою чергу потенціює синтез IL-12 макрофагами [164, 305, 309, 454, 464, 487].

IL-12 являється важливішою ланкою, яка зв'язує механізми неспецифічного захисту та специфічної імунної відповіді. Він здатний спрямовувати диференціювання Th0 в бік Th1-лімфоцитів. У цьому IL-12 є синергістом IFN- γ [309, 340, 454, 471, 487].

Характер перебігу та наслідки багатьох інфекцій залежать від здатності збудника, його компонентів та продуктів індукувати синтез IL-12. Так, наприклад, *Candida albicans*, *Listeria monocytogens*, *Toxoplasma gondii* індукують синтез IL-12, що сприяє ефективному клітинному захисту від

збудників. Індукція IL-12 мікробними компонентами та їх продуктами потенціює синтез IFN- γ . В таких випадках інфекція характеризується самолімітуючим перебігом, при якому розмноження патогенних мікроорганізмів ефективно контролюється імунною системою. Рівень продукції IL-12 та IFN- γ в свою чергу контролюється субпопуляцією Th2-лімфоцитів, продукуючих IL-10. В разі відсутності адекватного контролю синтез IL-12 призводить до надлишкової активації імунної системи з імунопатологічними наслідками: аутоімуними захворюваннями, септичним шоком [127, 305, 309, 454, 471].

Також заслуговує уваги здатність цього цитокіну активувати виділення деяких підкласів антитіл IgG та гальмувати виділення IgE [128, 340].

Фактор некрозу пухлин належить до надродини білків, які регулюють проліферацію багатьох клітин, а також можуть індукувати апоптоз цих клітин. Система фактора некрозу пухлин включає 2 ліганди – TNF- α і TNF- β (останнім часом мають назву TNF і лімфотоксин (LT) відповідно). Мононуклеарні фагоцити є основними клітинами-продуцентами TNF. Крім моноцитів і макрофагів TNF секретують Т-лімфоцити, поліморфно-ядерні лейкоцити, опасисті клітини. TNF є одним з головних цитокінів запальної та імунної відповіді [132, 163, 301, 303, 322, 391].

Під впливом цього цитокіну посилюється проліферація макрофагів кістково-мозкового походження. TNF - аутокринний регулятор росту під час диференціації макрофагів, спричиняє паракринну дію, один з головних медіаторів цитотоксичності NK-клітин. Він активує нейтрофіли, збільшуючи їх фагоцитарні властивості, та прискорює їх вивільнення з кісткового мозку [91, 262, 273, 326, 340, 454, 529].

TNF впливає на імунну систему не лише безпосередньо, але через індукцію вивільнення багатьох цитокінів, наприклад IFN- γ лімфоцитами, макрофагами - IL-1, IL-6, фактора, який стимулює утворення колоній гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF), фактора, який стимулює утворення

колоній гранулоцитів (G-CSF), фактора стимуляції утворення колоній макрофагів (M-CSF), фактора росту нейронів (NGF), фактора, який активує тромбоцити (PAF), IFN- β та інших, а також продуктів трансформації арахідонової кислоти – простагландинів та лейкотрієнів. В результаті дії TNF змінюється експресія поверхневих рецепторів для цитокінів та адгезивних молекул на макрофагах, моноцитах і поліморфно-ядерних лейкоцитах, підвищується здатність моноцитів подавати антиген Т-лімфоцитам та ін. [163, 300, 309, 454, 529].

Важливою функцією TNF є експресія на клітинах молекул МНС I класу та взаємодія з IFN- γ в індукції молекул МНС II класу. Вплив TNF на імунну систему не є однозначно активуючим. У результаті багаторазового введення TNF може розвинути супресія клітинної відповіді та послаблення активності НК-клітин. Відомо, що TNF бере участь також у патогенезі деяких аутоімунних хвороб (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, інсулінозалежний цукровий діабет) [245, 300, 340, 435, 470, 529].

TGF є продуктом секреції моноцитів, нейтрофілів та макрофагів. TGF наявний в трьох різновидах: $\beta 1$, $\beta 2$ та $\beta 3$. Основними продуцентами TGF є клітини Купфера, ендотеліальні клітини, макрофаги, гепатоцити, фібробласти, клітини базальної мембрани синусоїдів, позаклітинний матрикс, холангіоцити. TGF гальмує проліферацію В- і Т-лімфоцитів, НК-клітин, пригнічує виділення багатьох цитокінів. Також він гальмує експресію молекул МНС II класу. Разом з IL-5 цей цитокін посилює продукцію IgA, хоча гальмує продукцію IgM та IgG. Встановлено, що TGF належить до факторів, які зворотно регулюють імунну відповідь. TGF- $\beta 1$ володіє широким спектром регуляторної активності: він може індукувати міграцію зірчастих клітин до зони ушкодження, а також їх проліферацію і, навпаки, може блокувати запальну реакцію та одночасно розгальмовувати синтез колагену, забезпечуючи ремоделювання позаклітинного матриксу. TGF- $\beta 1$ –

імунносупресор. TGF- β 1 блокує індуковане IFN- γ посилення синтезу TNF, який є необхідним для стимуляції продукції нітроксидних радикалів, які стимулюють внутрішньоклітинне знищення мікроорганізмів. До того ж, TGF- β 1 здатний проявляти протизапальну активність, він є вагомим профіброгенним фактором. Нокаут гена TGF- β 1 призводить до летальних запальних процесів [118, 184, 273, 274, 282, 371, 378, 438, 482, 499, 527].

Одними з цитокінів, що утворюються і виділяються клітинами у відповідь на проникнення в організм та функціонування в ньому генетично чужорідної інформації є інтерферони. За сучасними уявленнями IFN представлено родиною білків, володіють противірусною, імуномодулюючою та протипухлинною активністю. Це дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичних агентів. Посилюють синтез та утворення IFN: TNF, IL-1, IL-12, IL-15; пригнічують інтерферогенез: IL-5, IL-10 та інші [16, 31, 103, 106, 113, 141, 195, 243, 286, 290, 358].

За своїми структурними та функціональними властивостями IFN підрозділяють на два типи. До IFN I типу (кислотостійкі IFN) належать: IFN- α , IFN- β , IFN- ω та IFN- τ , до IFN II типу (кислотолабільний IFN) належить IFN- γ . IFN I типу продукуються та секретуються більшістю клітин у відповідь на дію вірусів, дволанцюгових РНК або ряду синтетичних низькомолекулярних сполук. IFN II типу продукується Т-лімфоцитами та НК-клітинами у відповідь на чужорідні антигени та мітогени. Розподіл IFN на два різних типи ґрунтується на тому, що біологічні впливи IFN I типу забезпечуються за допомогою загальних клітинних рецепторів, у той час як IFN II типу використовує самостійні рецептори. До того ж, IFN I типу мають достатньо схожі спектри активностей, що суттєво відрізняються від спектру активностей IFN II типу [103, 104, 113, 162, 177, 286, 470, 472, 531].

Синтез IFN- α і IFN- β індукується не лише у випадку ураження клітин вірусами, але відбувається також під впливом ендотоксину, певних синтетичних полімерів, полісахаридів, полінуклеотидів, за умов контакту з деякими бактеріями та найпростішими [16, 104, 141, 470, 502, 531].

Доведено, що інтерферони впливають на систему регуляції синтезу нуклеїнових кислот, активують ферменти та інгібітори, за допомогою яких пригнічуються практично всі стадії реплікації вірусу, включаючи проникнення, транскрипцію, трансляцію, тобто синтез вірусоспецифічних білків, а також вихід вірусів з інфікованих клітин [103, 106, 162, 166, 273, 471].

Противірусна дія IFN в організмі пов'язана також з активацією НК-клітин і фагоцитів. Відомо, що інтерферони грають важливу роль в диференціації Th-клітин, сприяючи переважному розвитку Th1-клітинного типу імунної реакції [103, 104, 152, 178, 195, 286, 406, 454].

Крім антивірусних властивостей, інтерферони всебічно впливають на імунну систему: посилюють цитотоксичність цитотоксичних Т-лімфоцитів, К-клітин (клітини-вбивці), НК-клітин; посилюють експресію молекул МНС; посилюють експресію деяких поверхневих молекул і рецепторів; активують макрофаги; посилюють фагоцитоз; індукують експресію таких цитокінів, як IL-1, IL-6, TNF, IL-10 та монокін, індукований γ -інтерфероном (MIG) [105, 140, 340, 447, 536].

Біологічні функції IFN- α спрямовано на пригнічення вірусної інфекції та пухлинного росту. IFN- α стимулює природжену імунну відповідь і в подальшому бере участь в узгодженні початкової природженої з наступною адаптивною відповіддю. IFN- α безпосередньо стимулює НК-клітини, бере участь в регуляції поляризації CD4⁺ Th-лімфоцитів, як припущено, через індукцію експресії генів рецептору IL-12 та IFN- γ і пригнічення експресії генів IL-4 та IL-13. Все це направляє поляризацію Th-лімфоцитів в бік Th1-

лімфоцитів і посилює клітинну імунну відповідь. Під впливом IFN- α посилюється експресія МНС I та II класів, секреція IgG В-лімфоцитами, виживання цитотоксичних CD8⁺ Т-лімфоцитів [91, 103, 106, 141, 240, 457, 502].

IFN- γ продукують імунні Т-лімфоцити субпопуляції Th1, CD4⁺, CD8⁺, Тс-лімфоцити та НК-клітини. CD4⁺ є більш сильними продуцентами IFN- γ , ніж CD8⁺. Посилення синтезу IFN- γ відбувається також за допомогою IL-1. Але головним цитокіном, необхідним для синтезу IFN- γ є IL-12. Він стимулює продукцію IFN- γ за рахунок експресії його гену та прискорення зчитування інформації мРНК в клітинах-продуцентах [106, 162, 286, 309, 434, 531].

Слід відмітити, що IFN- γ більш активно впливає на імунну систему від IFN- α та IFN- β . Фізіологічні ефекти IFN- γ спрямовано як на підтримку неспецифічного запалення, так і на регуляцію адаптивної імунної відповіді. IFN- γ є основним активатором макрофагів серед цитокінів. Всі інтерферони посилюють експресію молекул МНС I класу, а IFN- γ , крім того, і молекул МНС II класу. IFN- γ впливає на фагоцити, які презентують антиген та лімфоцити, що розпізнають антиген. Високий рівень продукції IFN- γ асоціюється з ефективною імунною відповіддю проти внутрішньоклітинних патогенів, а також з імунноопосередкованою патологією на підставі реакцій гіперчутливості уповільненого типу [91, 103, 106, 208, 290, 472, 536].

Такий широкий спектр біологічної активності системи IFN вказує на її важливу контрольну-регуляторну роль в збереженні гомеостазу організму. Заслуговує уваги наявність прямих та зворотних зв'язків між системами IFN, імунною, нейроендокринною, які складають систему біологічного захисту організму [16, 31, 106, 113, 141, 162, 286, 531].

Таким чином, цитокіни є важливими показниками імунологічних порушень. Вони не є антигенспецифічними факторами, тому діагностика

різних інфекційних, аутоімунних та алергічних захворювань за допомогою цитокінів неможлива. Але, оцінка вмісту цих речовин в біологічних рідинах дозволяє отримати інформацію про стан імунної системи організму; про активність різних типів імунокомпетентних клітин; про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень; про співвідношення процесів активації Th-лімфоцитів 1 та 2 типів, що є важливим при проведенні диференційної діагностики інфекційних та імунологічних порушень.

Сьогодні в літературі наведено дані про участь головного медіатора розвитку запального процесу IL-1 в патогенезі різних захворювань. Гіперпродукція цього цитокіну на місцевому рівні призводить до руйнування кісткової тканини при ревматоїдному артриті, на системному рівні – до порушення гемодинаміки, розвитку інфекційно-токсичного шоку у відповідь на інвазію таких мікроорганізмів, як *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* та *Neisseria meningitidis*. За теперішнього часу вважається, що інфекційно-токсичний шок розвивається тому, що бактеріальні ендотоксини індують продукцію IL-1 та TNF макрофагами [91, 166, 168, 243, 262, 265, 343, 415, 472].

Протилежними є дані стосовно ролі IL-1 β в патогенезі туберкульозу. Ряд авторів відмічає посилення продукції даного цитокіну клітинами крові хворих на туберкульоз легень. Однак наведено дані і про зниження синтезу цього цитокіну при легневому туберкульозі [91, 265, 421].

Цікавими є дослідження, що торкаються вивчення рівня IL-1 β в спинномозковій рідині при бактеріальних менінгітах. Виявлено чітку залежність між концентрацією IL-1 β , TNF, IL-6 та ступенем запального процесу [91, 265, 352].

Підвищення в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів (IL-1 β та TNF) супроводжує серцеву недостатність. Найбільш високий рівень цих цитокінів відмічено при тяжкому перебігу захворювання [91, 245, 265, 359, 508, 534].

IL-1Ra асоціюється з рядом захворювань людини, включаючи неспецифічний виразковий коліт, саркоїдоз, псоріаз, системний червоний вовчак, хворобу Грейвса, діабетичну нефропатію. Дослідження показали роль IL-1Ra як натурального протизапального агента при захворюваннях людини. Найбільша увага сьогодні приділяється ревматичним хворобам, для яких в патогенезі доведена провідна роль IL-1 та TNF. У таких хворих також встановлено підвищення рівня IL-1Ra. Максимальна концентрація IL-1Ra відмічена при сепсисі та корелює із сприятливим прогнозом. Недостатня продукція IL-1Ra значно погіршує тяжкість ураження тканин при хворобі Лайма, туберкульозі, саркоїдозі та шистосомозі. Такі спостереження говорять про важливу роль ендogenous IL-1Ra в захисті від інфекції та обмеженні подальшого пошкодження уражених тканин [91, 383, 414, 415, 426, 427, 451, 490, 518, 519, 538].

У хворих на розповсюджений псоріаз в сироватці крові визначено зниження концентрації IL-4 при одночасному підвищенні концентрації IL-2. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою в розвитку алергопатології. Стимульована продукція IL-4 мононуклеарами периферичної крові у пацієнтів з atopією значно вище, ніж у здорових суб'єктів. У хворих, які страждають на гельмінтози знайдено підвищення рівня IgE, що корелює з підвищеною концентрацією IL-4 [91, 437, 510].

Підвищення концентрації IL-4 є суттєвим компонентом розвитку серцевої недостатності у хворих на ділятаційну кардіоміопатію. Також збільшення продукції IL-4 відмічено в сироватці крові хворих на герпетичну інфекцію та при посттравматичному остеомієліті трубчастих кісток. Зниження вмісту IL-4 встановлено при хронічній нирковій недостатності та у онкологічних хворих на фоні підвищення рівня прозапальних цитокінів. Встановлено, що IL-4 *in vitro* стимулює згортання крові та активує фібриноліз [91, 278, 296].

Важливим елементом протиінфекційного захисту організму від деяких найпростіших, а також у противірусній резистентності (вірогідно за рахунок стимуляції синтезу IFN- β та IFN- γ) є TNF. Однак, при ряді інфекційних захворювань (малярія, менінгококова інфекція) висока концентрація TNF в сироватці крові пацієнтів є ознакою несприятливого перебігу хвороби. TNF разом з іншими цитокінами є відповідним за розвиток кахексії при хронічних інфекційних захворюваннях та новоутворах. Відмічено підвищення концентрації TNF у хворих на рецидивуючу герпетичну інфекцію, у пацієнтів з грибоподібним мікозом, при псоріазі та лепрі [91, 163, 245, 530].

Активація продукції IL-6 часто пов'язана з пошкодженням тканин при травмах, великих хірургічних операціях, ішемії, опіках, злоякісних пухлинах, дії отрут, асептичних подразників, інфекціях. IL-6 – один з головних медіаторів таких клінічних і лабораторних прояв, як гарячка, кахексія, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення в крові рівня білків гострої фази запалення та зниження рівня альбуміну. IL-6 стимулює розвиток плазмоцитозу та гіпергамаглобулінемії, а також активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему. Підвищення концентрації цього цитокіну відмічено при ревматоїдному артриті. Відмічена наявність добових коливань концентрації IL-6: максимальний рівень IL-6 в крові встановлено між 4 та 6 годинами ранку. Описано високий рівень IL-6 при загостренні такого захворювання, як червоний вовчак. Посилення експресії рецептора IL-6 відмічено при гіперпаратиреозі, хворобі Педжета, мієломній хворобі, хворобі Горама-Стаута, тиреотоксикозі, синдромі МакК'юна-Олбрайта та нирковій остеодистрофії [340, 429, 472].

IL-8 поряд з іншими хемокінами є необхідним для притягання лейкоцитів до місця проникнення інфекції з метою інактивації та видалення патогенів з організму. Однак, тривале накопичення лейкоцитів при персистуванні інфекції або при асептичному запаленні грає патогенетичну роль в розвитку ряду захворювань людини [91, 470, 491].

Підвищення рівня ІЛ-8 в біологічних рідинах описано при різних захворюваннях, які супроводжуються нейтропенією та/або нейтрофільною інфільтрацією вогнища запалення. Так, у хворих на псоріаз встановлено підвищення концентрації ІЛ-8 в області псоріатичних бляшок. В суглобовій рідині хворих на ревматоїдний артрит знайдено високий рівень ІЛ-8, який корелює з активністю процесу а також з кількістю нейтрофілів та інших клітин в рідині. У міру прогресування захворювання в сироватці пацієнтів з'являються аутоантитіла, які відносяться до класу ІgG. Аналогічна картина спостерігається у випадку розвитку виразкового коліту: в області ураження кишечника відбувається активний синтез ІЛ-8, а в сироватці поступово зростає рівень антитіл до ІЛ-8. Їх значення до кінця не з'ясоване: можливо, такі антитіла виробляються у відповідь на тривалу продукцію ІЛ-8 для його інактивації. Вірогідно, такий захист від надлишку ІЛ-8 є необхідним, тому що показано, що багаторазове повторне введення ІЛ-8 кроликам викликає розвиток патології легень, подібної до респіраторного дістрес-синдрому [91, 266, 326, 541].

Останніми роками активно обговорюється роль хемокінів в патогенезі СНІДу. Встановлено, що ВІЛ використовує клітинні рецептори для хемокінів з метою інфікування клітин. Це лише один з випадків пристосування мікроорганізмів для того, щоб обігнути пагубний вплив імунної системи для свого розвитку та розмноження. Іншим прикладом може бути взаємодія малярійного плазмодія з рецепторами хемокінів для попадання в еритроцити. Рід вірусів, зокрема, вірус герпесу і цитомегаловірус експресують білки, які мають високий ступінь гомології з рецепторами хемокінів. Можливо, за допомогою такого засобу віруси синтезують білки, які служать пастками для хемокінів, що призводить до зниження концентрації останніх та протидії розвитку захисних реакцій [309, 340, 425].

Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові підвищена у хворих на сепсис. Однак, наведено дані про те, що високий вміст ІЛ-8 при сепсисі корелює із сприятливим перебігом цього захворювання [266, 457].

Дефекти синтезу ІЛ-12, як правило, проявляються рецидивуючими інфекціями. У хворих із зниженою продукцією ІЛ-12 виявлено підвищену частоту післяопераційних септичних ускладнень. При ВІЛ-інфекції описано зниження продукції ІЛ-12 при одночасному посиленні продукції ІЛ-10. Встановлено, що ІЛ-12 підвищує цитотоксичну активність НК-клітин ВІЛ-інфікованих, відновлює продукцію ІЛ-2, ІFN- γ , проліферацію Т-лімфоцитів [127, 305, 340].

Неконтролюємий синтез ІЛ-12 може викликати надмірну активацію клітинно-опосередкованої імунної відповіді з розвитком аутоімунної патології. Встановлено, що ІЛ-12 бере участь в патогенезі органоспецифічних аутоімунних захворювань людини, таких як тиреоїдит Хашімото, хвороба Грейвса, розсіяний склероз. Отримано дані про підвищення концентрації ІЛ-12 в сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит [305, 340, 454].

Протипухлинний ефект ІЛ-12 опосередкований індукцією синтезу ІFN- γ , який в свою чергу посилює продукцію нітроксидних радикалів. Прогресія пухлинного росту супроводжується зниженням синтезу ІЛ-8, ІFN- γ та TNF [208, 340, 472].

Протективні ефекти ІЛ-12 при інфекціях опосередковані ІFN- γ -залежними механізмами: посиленою продукцією NO та Т-клітинною інфільтрацією, посиленням експресії адгезивних молекул та продукції хемокінів, стимуляцією цитотоксичної активності НК-клітин та цитотоксичних Т-лімфоцитів [305, 517].

Не викликає сумніву участь ІFN- α в патогенезі багатьох вірусних, бактеріальних та паразитарних захворювань. Природні дефекти гена ІFN- γ

призводять до порушення стійкості організму до деяких мікроорганізмів, в той час, як надлишкова продукція при синдромі гострої гіперцитокінемії викликає кровотечу та шок. Доведено, що гіперпродукція IFN- γ спостерігається на всіх стадіях перебігу увеальної меланоми. Зниження продукції IFN- γ встановлено при синдромі Сезарі, гострому лімфолейкозі, неходжкінських лімфомах, хронічному лімфолейкозі. В проведених дослідженнях показано, що низький рівень цього цитокіну передуює клінічні прояви метастатичного процесу [91, 106, 137, 141, 152].

В літературі представлено дані, що хронічні вірусні захворювання печінки супроводжуються змінами в системі цитокінів. Дисбаланс Th1/Th2 на ранішніх стадіях вірусного гепатиту С є, можливо, основною причиною персистенції HCV в організмі людини [125, 260, 325, 436, 461]. Припущено, що в цей період ефективність противірусного імунітету визначається активністю клітинної ланки імунітету, яка регулюється Th1-лімфоцитами через продукцію таких цитокінів, як IL-2 та IFN- γ . Активація гуморального імунітету, яка регулюється Th2-лімфоцитами шляхом продукції IL-4 та IL-10, не забезпечує ефективного противірусного захисту організму [111, 129, 435].

Однак відмічено, що і серед осіб з сильною Т-клітинною відповіддю також розвивався хронічний гепатит С. Крім того, дослідниками встановлено, що функція Т-клітинної ланки імунітету частково посилюється у міру прогресування гепатиту [402, 492]. У хворих на HCV-інфекцію з тривалим строком інфікування знаходять CD4⁺ та CD8⁺ – опосередковані відповіді мононуклеарів периферичної крові поряд з підвищеною секрецією цитокінів Th1-лімфоцитів в тканині печінки. Це свідчить про те, що активація Т-клітинної ланки не є абсолютною гарантією елімінації HCV [108, 150, 206, 259, 289].

За даними численних публікацій, посилення активності Th1-лімфоцитів асоційовано з загостренням перебігу хронічних захворювань. Згідно інших даних, білкові продукти HCV здатні блокувати внутрішньоклітинну передачу

сигналів від рецепторів IFN та знижувати секрецію IL-2 та IFN- γ активованими Т-лімфоцитами. Це може впливати на баланс Th1/Th2 і викликати його зсув на користь Th2, що, можливо, є частиною стратегії виживання вірусу [273, 365, 403, 422, 444, 477].

Встановлено, що внутрішньопечінкова експресія мРНК для таких цитокінів, як IL-2 і IFN- γ активується при ХГС [379, 422, 511]. Однак в інших роботах не встановлено вірогідної різниці в експресії мРНК цитокінів IL-2, IL-4 та IFN- γ в печінці хворих на ХГС. Автори відмічають, що експресія цитокінів була вище у хворих з високою активністю сироваткової АлАТ та високим індексом гістологічної активності [399]. Також представлено дані, що експресія мРНК IL-2, LT, IFN- γ та IL-8 асоціюється з активним гепатитом, в той час як експресія мРНК IL-4 супроводжує слабкі прояви гепатиту. Висунуте припущення, що в ушкодженні печінки при гепатиті С певну роль грають імунні реакції гіперчутливості уповільненого типу [399].

Цікавими є дослідження, згідно яких IL-1 володіє прямою противірусною активністю та сприяє інгібуванню реплікації РНК-містячих вірусів, зокрема HCV. Крім того, цей цитокін пригнічує активність позаклітинної регуляторної кінази та опосередковано стимулює синтез IFN [102, 322, 402, 498, 544].

Підвищення вмісту мРНК TNF відмічено як в клітинах печінки, так і в мононуклеарних клітинах периферичної крові хворих на ХГС. За даними російських вчених, вірогідне підвищення рівня TNF у хворих на ХГС свідчить про важливу роль даного цитокіну в реалізації механізмів противірусного захисту. Однак слід враховувати, що противірусна активність TNF в умовах персистенції HCV, можливо, недостатня, що може бути обумовленим підвищеною секрецією розчинних рецепторів, які зв'язують TNF [69, 82, 184, 197, 216, 240, 259, 440, 514, 529].

Встановлено, що вміст IL-4 в периферичній крові підвищується у хворих на хронічний гепатит В та хронічний гепатит С в періоді загострення

захворювання. Під час ремісії рівень ІЛ-4 знижується, особливо на фоні використання рекомбінантного ІЛ-2 [91, 102, 287, 335].

Описано участь ІЛ-10 в механізмах фіброзування печінкової тканини. Висока концентрація цього цитокіну в сироватці крові хворих на хронічні вірусні гепатити пов'язується з підвищеним ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми [4, 34, 303, 322, 430, 433, 490].

При вивченні внутрішньоклітинної продукції мононуклеарними клітинами периферичної крові ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІFN- γ у відповідь на соге-антиген HCV зафіксовано, що у здорових осіб синтезуються цитокіни Th1-лімфоцитів, тоді як у хворих на ХГС спостерігається підвищена продукція ІЛ-10 [259, 362, 459, 487].

В іншому дослідженні при оцінці спонтанної та мітоген-індукованої продукції цитокінів ІFN- α , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12 в культурі мононуклеарів периферичної крові встановлено зниження продукції ІFN- α у більшості хворих на гепатит С, в той час як продукція ІЛ-4, ІЛ-12 не перевищувала відповідних значень у здорових осіб; продукція ІЛ-10 була підвищена [213, 259].

Проведено дослідження з вивчення сироваткових концентрацій імунорегуляторних і прозапальних цитокінів. Відмічено збільшення сироваткових концентрацій ІЛ-4 та ІЛ-10, в той час як в клітинах самої печінки ІЛ-4 не було знайдено. Автори вважають, що при ХГС збільшення сироваткових концентрацій відображає системну реакцію і не призводить до їх локального збільшення в печінці [259, 283, 503].

Синтез ІЛ-4 та ІЛ-10 справляє протизапальну дію, що, можливо, пов'язано з їх здатністю інгібувати функції Th1-лімфоцитів та пригнічувати продукцію ІFN- γ та ІЛ-2. У хворих із слабкою запальною інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією, лобулярним некрозом, незначним фіброзом знайдено високий рівень ІЛ-4. Припущено, що це може бути одним з

механізмів порушення адекватного імунологічного реагування при HCV-інфекції [178, 280, 334, 430].

При ХГС відмічено високу концентрацію таких представників цитокінової мережі як TNF і IL-8 та низький рівень IL-1 β . Висловлено думку, що зниження концентрації IL-1 β , можливо, обумовлено надзвичайною лабільністю і швидким розпадом цього цитокіну в сироватці крові хворих на ХГС [57, 126, 273, 528].

Також представлено дані стосовно концентрації IL-6 у хворих на ХГС. У таких пацієнтів відмічено значне збільшення концентрації сироваткового IL-6, що корелювало з рівнем РНК HCV в периферичній крові та ступенем розвитку фіброзу в печінці. IL-6 є прозапальним цитокіном, може справляти протизапальну дію, обмежуючи продукцію інших цитокінів. Це відображає реципрокні взаємовідносини між різними цитокінами [102, 185, 274, 348, 380, 393, 443, 483].

При довготривалому спостереженні групи хворих на ХГС встановлено вірогідне в порівнянні із здоровими донорами підвищення сироваткової концентрації IL-1, IL-6, TNF та розчиненої форми рецептора до IL-2. Причому вміст досліджених цитокінів корелював з протромбіновим часом та супроводжувався вираженою запальною інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією і мостоподібними некрозами печінки [82, 280, 505].

Слід відмітити можливу подвійну роль IL-6 в патогенезі ХГС. За даними одних авторів, IL-6 справляє протизапальну дію, знижуючи концентрацію TNF у піддослідних мишей та проявляє гепатопротекторні властивості, сприяючи проліферації гепатоцитів, в тому числі за аутокринним механізмом [260, 429]. Групою японських авторів за допомогою методу гібридизації *in situ* продемонстровано, що основним джерелом IL-6 в тканині печінки є клітини Купфера і макрофаги інфільтрату, однак мРНК IL-6 спостерігалась як в гепатоцитах, так і в клітинах, що регулюють проліферацію за аутокринним типом. За даними цієї групи вчених виявлено

кореляційний зв'язок концентрації ІЛ-6 із значенням індексу гістологічної активності Кноделла, але не знайдено кореляції з активністю амінотрансфераз [280, 394].

GM-CSF привертає увагу дослідників не лише як ростовий фактор, але і як плейотропний компонент цитокінової мережі, здатний індукувати продукцію макрофагами інших цитокінів. Підвищення концентрації GM-CSF, на думку вчених, може говорити про його здатність підвищувати фагоцитарну, мікробоцидну, та тумороцидну активність макрофагів. GM-CSF сумісно з TNF викликає синдром підвищеної проникності судин і, можливо, має значення у формуванні гепатомегалії [148, 273, 274, 509].

Підвищення концентрації TGF- β 1 - одного з найважливіших протизапальних цитокінів - у хворих на ХГС може відображати слабку противірусну активність основних медіаторів запалення. Як механізм, можна припустити безпосереднє пригнічення TGF- β 1 експресії генів прозапальних цитокінів та індукцію синтезу розчинних рецепторів до них. TGF- β 1 блокує індуковане IFN- γ посилення синтезу TNF, який необхідний для стимуляції продукції нітроксидних радикалів, що здійснюють внутрішньоклітинне знищення мікроорганізмів. Встановлено кореляційний зв'язок рівня TGF- β 1 з індексом гістологічної активності у хворих на ХГС. Накопичення TGF- β 1 в ушкодженій печінці дозозалежно інгібує регенерацію гепатоцитів та проліферацію недиференційованих гепатобластів, індукує міграцію клітин Іто до зони ураження та їх проліферацію, блокує запальну реакцію, прискорює синтез колагену, фібронектину, протеогліканів [254, 273, 324, 381, 387, 438, 439, 482, 493, 499, 524].

Один з механізмів контролю процесів фіброгенезу в печінці визначається продукцією макрофагами IFN- α . Результати проведених досліджень показали, що лікування IFN- α супроводжується зниженням рівня

TGF-1 β в сироватці крові хворих на ХГС що, можливо, вказує на пригнічення печінкового фіброгенезу [273, 274, 322, 498].

Таким чином, дані літератури про вміст та біологічні властивості цитокінів при ХГС порою суперечні. Тому необхідним є подальше проведення досліджень в цьому напрямку. Важливим також є вивчення динаміки концентрації представників цитокінової мережі, в залежності від активності та стадії ХГС. Визначення рівнів цитокінів дозволить отримати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин; про тяжкість патологічного процесу; про співвідношення Th1– і Th2-лімфоцитів, що є важливим при проведенні диференційної діагностики інфекційних і імунопатологічних процесів; дозволить призначати адекватне ефективне лікування хворим на ХГС.

1.3. Основні напрямки сучасної терапії хворих на хронічний гепатит С

Лікування хворих на ХГС – складний розділ інфектології, що передбачає, в першу чергу, необхідність індивідуального підходу, виробітку конкретної тактики і методики лікування хворих. Слід враховувати ступінь тяжкості патологічного процесу, стан метаболічних порушень, розлади, які відбуваються в імунній системі, вік хворого, наявність супутніх захворювань, можливу тривалість інфікування HCV [6, 20, 29, 43, 47, 176, 179, 188, 332, 449, 516, 524, 543].

Успіх лікування багато в чому обумовлюється не лише конкретними рекомендаціями, призначеними лікарськими засобами, але і дотриманням хворим лікувального режиму, який передбачає виключення шкідливих впливів на печінку, психоемоційних навантажень, стресів, тощо [7, 37, 44, 48, 65, 138, 207, 308, 310].

Етіотропна терапія спрямована на пригнічення реплікації HCV, його елімінацію, яка сьогодні є широко визнаним критерієм відповіді на лікування. Стійка вірусологічна відповідь, що визначається як незнайдення РНК HCV після 24-тижневого періоду спостереження без лікування, є найкращим показником ефективності лікування. Така відповідь асоціюється з покращенням якості життя, зниженням частоти розвитку цирозу печінки у пацієнтів, які лікувалися з початковим фіброзом, зниженням зв'язаної з патологією печінки смертністю. З цього приводу стійка вірусологічна відповідь є головною метою лікування всіх пацієнтів з ХГС [7, 26, 59, 95, 136, 147, 161, 204, 209, 242, 351, 452, 453, 455, 535].

Одними з препаратів, що використовуються для лікування хворих на ХГС є група IFN [48, 64, 106, 179, 186, 210, 238, 240, 290, 336, 542]. За часом створення і використання IFN підрозділяються на:

- природні, натуральні (першого покоління);
- рекомбінантні (другого покоління);
- гібридні, синтетичні або мутантні (третього покоління).

В клінічній практиці використовують такі IFN природного походження: IFN- α (людський лейкоцитарний IFN- α 2a, егіферон – IFN- α , велферон - IFN- α n1, лейкінферон), IFN- β (людський фібробластний IFN- β , ферон - IFN- β , ребіф - IFN- β) та IFN- γ (людський імунний IFN- γ). Природні IFN додатково містять в своєму складі IL-1, IL-6, TNF, білки донорської плазми. Натуральний IFN – це суміш різних IFN з різним ступенем очищення. До нативних комплексних препаратів належить лейкінферон, до складу якого входять α -, β -, γ -IFN, IL-1, TNF [179, 195, 209, 325, 424, 455].

Однак, широке застосування препаратів людського лейкоцитарного IFN обмежується дорожнечою та дефіцитом сировини, яка використовується при їх виробництві. До того ж суттєвий недолік природних нативних препаратів IFN заключається в тому, що їх стандартизація протівірусної активності не забезпечує стабільного складу цитокінів в різних серіях. Це

ускладнює дослідження ефективності їх імуномодулюючих, регуляторних і антивірусних властивостей. Складним є передбачення побічних ефектів в кожному конкретному випадку [49, 113, 209, 260, 408].

Останнім часом в терапії хворих на ХГС використовуються препарати IFN, які отримано за допомогою рекомбінантної технології. Такі препарати проходять високий ступінь очистки. Рекомбінантні IFN знайшли широке застосування в сучасній медицині як препарати профілактики і терапії при різних захворюваннях [7, 64, 106, 169, 179, 248, 462]. До рекомбінантних IFN належать препарати IFN- α (реаферон - IFN- α 2a, лаферон - IFN- α 2b, роферон А - IFN- α 2a, віферон - IFN- α 2b, реальдирон - IFN- α 2b, інтрон А - IFN- α 2b, інрок, берафор), IFN- β (бетаферон - IFN- β 1b) та IFN- γ (імукин – IFN- γ 1b, гамаферон – IFN- γ).

Противірусна дія IFN- α здійснюється наступним чином. Після зв'язування із специфічним рецептором клітинної мембрани IFN- α індукуює синтез ряду функціональних білків, в тому числі олігоаденілатсинтетази, що активує ендорібонуклеазу. Остання, в свою чергу, руйнує ДНК та/або РНК вірусів, пригнічує їх реплікацію. IFN- α також значно (в 5-10 разів) підвищує рівень протеїнкінази P₁, в результаті чого зменшується синтез білка та, відповідно, утворення нових вірусних часток [22, 27, 48, 64, 106, 209, 387, 423].

Важливими є антифібротичний та протипухлинний ефекти IFN- α . Доведено, що IFN- α пригнічує активний фіброгенез, впливаючи на проколагени III типу. Імуномодулювальний ефект IFN виявляється збільшенням активності природних кілерів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також підвищенням експресії антигенів HLA I класу. IFN- α підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює специфічну цитотоксичну дію лімфоцитів на клітини-мішені, стимулює утворення антитіл і лімфокінів [106, 261, 521].

Лікування хворих на ХГС IFN- α призначають з метою запобігти розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, покращити гістологічну картину печінки, підвищити якість життя хворих, пов'язану із станом здоров'я. Для того, щоб вирішити питання про ефективність протівірусної терапії ХГС необхідно використовувати три групи критеріїв: біохімічні (активність амінотрансфераз), вірусологічні (наявність РНК HCV) і гістологічні (позитивна динаміка, що відмічається при біопсії печінки).

Вірусологічні і гістологічні критерії до теперішнього часу не стандартизовані. Однак в основному вони корелюють із справжніми критеріями вилікування, тобто з повною елімінацією вірусу і запобіганням летального кінця, обумовленого патологією печінки [64, 209, 313, 369, 397, 452, 512].

Сьогодні вважається, що IFN- α є ефективним при лікуванні хворих на ХГС. Однак, оптимальна схема його призначення не визначена, а віддалені результати контролюємих клінічних досліджень не можна вважати задовільними. Тому проводиться пошук факторів, що є відповідними за резистентність до лікування IFN- α . Можливо, що одним з таких факторів є білок NS 5a та антитіла до оболонкового білка E₁ та E₂ [525].

Відповідно до рекомендацій з лікування хворих на гепатит С, прийнятих другою Єднальною конференцією (Париж, Франція, 27-28 лютого 2002 року) IFN - терапія показана тільки тим хворим, у сироватці крові яких виявляється маркер реплікації вірусу – РНК HCV, тому що IFN пригнічує реплікацію вірусу та не впливає на латентну інфекцію [60, 169, 209, 389].

Імунологічні показники крові у хворих на ХГС на фоні IFN- терапії виявили суттєві зміни у відношенні імунорегуляторних субпопуляцій: підвищення вмісту CD4⁺ Т-лімфоцитів та зниження вмісту CD8⁺ Т-лімфоцитів, внаслідок чого відбувається зростання показника імунорегуляторного індексу (CD4⁺/CD8⁺). Також відмічено незначне зниження вмісту NK-клітин і В-лімфоцитів. Експресія маркерів активації

(CD25 і HLA-DR) практично не змінюється при проведенні лікування IFN- α , в той час, як експресія імунокомпетентними клітинами маркера апоптозу (CD95) на фоні лікування вірогідно підвищувалась. В іншому дослідженні відмічено вірогідне зниження експресії антигену CD95 на моноцитах в ході терапії IFN- α [185, 250, 252, 336].

В літературі наведено тільки дані, що стосуються змін в системі цитокінів у хворих на ХГС на фоні лікування препаратами IFN- α . Так встановлено, що при проведенні IFN – терапії відбувалося зниження рівня IL-1, TNF, GM-CSF, TGF- β . Відмічено, що значне зниження концентрації TNF та позитивна клініко-лабораторна динаміка під впливом IFN- α вказують на зниження апоптозу гепатоцитів. Нез'ясованим залишається підвищення концентрації IL-6 при лікуванні IFN- α [184, 213, 240, 393].

У частини хворих на ХГС в ході лікування IFN- α можуть розвинути рецидиви, що обумовлено утворенням антитіл до препаратів. В цьому плані перевагу мають натуральні IFN, так як до них антитіла не утворюються. До складу рекомбінантних IFN входять лише окремі субтипи, на які при тривалому застосуванні виробляються антитіла. Такі антитіла здатні інактивувати власний IFN або в майбутньому формувати резистентність до IFN – терапії. При тривалому лікуванні IFN- α 2a нейтралізуючі антитіла утворюються у 20-30 % хворих, а при лікуванні IFN- α 2b – у 5-10 % [38, 113, 423].

Слід відмітити можливі несприятливі ефекти IFN – терапії. З-за чисельних побічних реакцій частина хворих відмовляється від подальшого лікування на початку курсу, а 20 % пацієнтів не закінчують його. Найбільш частими є: грипоподібний, астеновегетативний синдром, різноманітні розлади з боку шлунково-кишкового тракту, пригнічення кістково-мозкового кровотворення, розвиток аутоімунних порушень та інші. При подоланні несприятливих ефектів дії IFN важливу роль грають наступні фактори:

оптимізація схем застосування препаратів, вибір їх дозування, попереднє дослідження інтерферонового та імунного статусу хворого, змін його в процесі лікування, визначення чутливості організму хворого до дії IFN та інші [20, 49, 64, 113, 169].

Важливим та складним є ретельний відбір хворих. Коло сприятливих факторів дуже обмежене. Основними з них являються: жіноча стать, молодий вік, нетривале інфікування HCV, відсутність гістологічних ознак цирозу печінки та імунодепресії, підвищення активності АлАТ, нормальна концентрація сироваткового заліза, низький рівень РНК HCV у сироватці крові хворих. Прогностично сприятливим вважається й наявність 2 і 3 генотипів HCV та інші [59, 179, 231, 232, 242, 253, 279, 290, 496, 540, 543].

Існує багато протипоказань до призначення IFN: серцево-судинні захворювання, захворювання легень, нирок, декомпенсований цукровий діабет, психічні розлади, аутоімунні захворювання, декомпенсований цироз печінки, цитопенічний синдром, хронічна ниркова недостатність, наркоманія. У хворих, які лікуються препаратами IFN може розвинути загострення процесу, якщо розвивається цитолітичний криз внаслідок загибелі гепатоцитів, які містять вірус, у випадку появи нейтралізуючих антитіл до рекомбінантного IFN, при наявності аутоімунних феноменів [49, 89, 106, 113, 169, 179, 195].

На жаль результати проведення IFN – монотерапії у хворих на ХГС не можна вважати задовільними. Лише у 20% хворих вдається досягти позитивного результату. Більшість не реагує на таке лікування, або відмічено короткочасний його ефект. Тому монотерапія IFN має обмежене застосування. Нині стандартною схемою лікування хворих на ХГС вважають комбінацію IFN- α та рибавіріну [7, 189, 64, 84, 193, 194, 377, 390, 431, 475, 480, 507].

Рибавірін – синтетичний аналог нуклеозидів, що дозволяє використовувати цей препарат в лікуванні вірусних інфекцій. Відомо, що

рибавірин здатний інгібувати іонозінмонофосфат дегідрогенази, гальмувати синтез РНК HCV, володіє імунологічними властивостями. Можливо, має місце вплив рибавірину на запальні цитокіни та апоптоз клітин [156, 304, 346, 431, 479].

Рибавірин є досить токсичним препаратом. Серед його побічних ефектів запаморочення, нудота, депресія, гемоліз еритроцитів. Крім того, навіть тривала монотерапія рибавірином не призводить до елімінації вірусу. Тому рибавірин застосовується в комбінації з IFN- α , що значно підвищує ефективність лікування хворих на ХГС, збільшує число пацієнтів, лікування яких супроводжується стійкою відповіддю як мінімум вдвічі порівняно з монотерапією IFN- α [158, 242, 347, 377, 390, 423, 507].

Використанню в комплексній противірусній терапії HCV-інфекції російського препарату веро-рибавірину присвячено декілька досліджень. Встановлено порівнянний з західними аналогами нуклеозидів ефект за умов значно меншої вартості терапії [191, 222, 290, 337].

Останнім часом в терапії хворих на ХГС застосовують пегільовані IFN- α : пег-IFN- α 2a (Пегасис) та пег-IFN- α 2b (Пегінтрон). Модифікація молекул білків за допомогою поліетиленгліколю дає наступні терапевтичні переваги: збільшення періоду напіввиведення завдяки зниженню ниркового та клітинного кліренсу; стійкість до протеолізу; зниження токсичності. Ще одним важливим ресурсом модифікованих ПЕГ-молекул є їх висока гідрофільність, яка сприяє формуванню “водяної хмари” навколо молекул IFN- α . Цей своєрідний “щит” води, з одного боку, значно підвищує розчинність та біодоступність препарату, з іншого – захищає молекулу від інших білків (нейтралізуючі антитіла, комплемент). Таким чином, ПЕГ-модифіковані пептиди значно більше захищені від опсонізації та активного фаго- і ендоцитозу клітинних структур організму людини [28, 133, 158, 221, 231, 346, 390, 404, 420, 478].

Практично безперервна дія пегільованих IFN на вірус призводить до стійкої вірусологічної відповіді. Крім того, застосування таких препаратів 1 раз на тиждень робить лікування більш зручним для пацієнтів. Пег-IFN має, в порівнянні зі стандартним IFN- α , низьку антигенність [179, 189, 221, 475, 478].

Важливим є те, що пегільовані IFN можна застосовувати у хворих, які мають супутні кардіологічні захворювання, порушення функції нирок, гемоглобінопатії. Цироз печінки також не є протипоказанням до призначення пег-IFN [133, 221, 404, 420, 460, 539].

Останніми роками в кількох Європейських країнах офіційно зареєстровано схеми трійчастої терапії ХГС, в яких поряд з IFN- α і рибавірином використовують препарати амантадинової групи (амантадин, ремантадин та інші). Частота повної відповіді при такому режимі лікування у хворих з ні 1b генотипом HCV може досягати 70-75%. Поряд з тим не можна ігнорувати також більш високу частоту побічних ефектів при призначенні трійчастих схем [7, 526, 527].

Загальноприйнятною є комбінація IFN- α з препаратами урсодезоксихолевої кислоти (УДХК): урсофальк, урсосан, урсохол. Відомо, що введення УДХК призводить до зниження активності сироваткових амінотрансфераз, біохімічних маркерів холестазу [7, 12, 64, 366, 501]. Доведено *in vitro*, що УДХК може справляти мембраностабілізуючий вплив, сприяти попередженню ушкодження еритроцитів і гепатоцитів. УДХК володіє деякою імуномодулюючою дією, в зв'язку з чим здатна змінити експресію антигенів HLA 1 класу в головний механізм імунного порушення клітин. Це в свою чергу, зменшує вивільнення цитокінів з ізольованих моноцитів, інгібує проліферацію лімфоцитів, впливає на клітинно-опосередкований імунітет і активацію макрофагів. Останнім часом встановлено антиапоптичний ефект дії УДХК. Слід відмітити, що призначення IFN- α + УДХК покращує відповідь на інтерферонотерапію, хоча УДХК не сприяє зникненню з крові РНК HCV та не поліпшує гістологічну

картину в печінці. Позитивний ефект такої комбінації полягає в скорішій нормалізації активності амінотрансфераз та попередженні рецидиву ХГС після відміни препаратів інтерферону [12, 13, 392, 501, 525].

Таким чином, препарати IFN мають певний позитивний ефект в лікуванні хворих на ХГС. Однак, клінічний досвід різних авторів показав, що їх використання супроводжується рядом несприятливих синдромів та розладів. До того ж, до рекомбінантних IFN здатні вироблятися антиінтерферонові антитіла, які нейтралізують препарати та знижують ефект лікування. Слід враховувати й великий ряд протипоказань для призначення цієї групи ліків. Все це разом спонукає до пошуку нових ефективних та безпечних препаратів.

Альтернативним шляхом, який не має вказаних недоліків, є стимуляція синтезу ендogenous IFN, що здійснюється за допомогою інтерферогенів. До сильних α - і β -інтерферогенів належать віруси та нуклеїнові кислоти, двоспиральна РНК, а до індукторів “імунного” IFN- γ - мітогени Т- і В-клітин, антигени бактеріальної та вірусної природи (стафілококовий ентеротоксин А, правцевий і дифтерійний анатоксини, вакцини).

Найважливішою властивістю індукторів IFN є здатність до противірусної дії. Також ці препарати справляють імуномодулюючий вплив, викликають ряд специфічних та неспецифічних ефектів. Специфічна дія індукторів IFN здійснюється в комплексі з іншими цитокінами, гормонами та нейромедіаторами. Посилення неспецифічної резистентності організму є одною з властивостей інтерферогенів, що формується протягом кількох годин після їх введення. При цьому спостерігається синтез трьох класів IFN в різних пропорціях, що є необхідним для ефективного противірусного захисту [8, 9, 67, 89, 106, 171, 177, 234, 258].

У багатьох природних і синтетичних індукторів IFN виявлено здатність індукувати секрецію TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, компонентів комплементу, а також продуктів МНС [177].

Враховуючи широкий спектр біологічних ефектів інтерферогенів, участь системи IFN в патогенезі не лише вірусних, але також алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних захворювань, стає очевидним, що пошук нових інтерферогенів, вивчення механізмів їх дії для забезпечення пролонгації синтезу ендogenous IFN є вельми актуальним [106, 177, 179, 195, 321].

Індуктори IFN належать до нового покоління ліків і мають деякі переваги перед рекомбінантними IFN:

- рекомбінантні IFN стимулюють неспецифічну цитотоксичність імуніцитів і викликають експресію молекул HLA в тих популяціях клітин, які звично не експресують ці антигени, що може бути причиною посилення аутоімунної відповіді організму людини;

- деякі індуктори IFN (аміксин) володіють здатністю запускати синтез IFN у визначених популяціях клітин, що має перевагу перед поліклональною стимуляцією імуніцитів рекомбінантними IFN;

- рекомбінантні IFN є препаратами одного класу IFN, що обмежує їх противірусні властивості, тому що для ефективного противірусного захисту потрібна наявність трьох класів IFN, синтез яких викликається індукторами інтерферогенезу;

- індуктори IFN володіють власною імуномодулюючою активністю [67, 89, 157, 205, 234, 290, 328].

Сьогодні в медичній практиці для лікування хворих використовують синтетичні сполуки (аміксин, циклоферон, неовір, камедон, полудан, полігуацил) та природні речовини (мегосил, кагоцел, саврац, рогасин, гозалідон, ларіфан, ридостін), які здатні індукувати інтерферогенез. Всі вони добре сполучаються один з одним, рекомбінантними IFN, імуномодуляторами та хіміотерапевтичними засобами. Комбіноване застосування їх з іншими препаратами часто призводить до потенціювання ефектів [11, 89, 135, 149, 171, 179, 195, 222, 258, 328].

Представником групи інтерферогенів, що застосовують при лікуванні хворих на ХГС є циклоферон, який стимулює в організмі людини синтез IFN- α , IFN- β та IFN- γ . Встановлено, що циклоферон є імунокоректором змішаного (Th1/Th2) типу імунної відповіді. Препарат володіє прямим та опосередкованим імунотропним ефектом [11, 89, 106, 177, 181, 195, 321].

Вплив циклоферону на клітини неспецифічного імунітету проявляється підвищенням утворення АФК фагоцитами, стимуляцією фагоцитозу, активністю НК-клітин. Вплив на клітини специфічного імунітету характеризується підвищенням рівня CD4⁺ та зниженням рівня CD8⁺ Т-лімфоцитів, нормалізацією імунорегуляторного індексу. Циклоферон інгібує індукцію мРНК для IL-4, IL-10 і мРНК IFN- α ; індукує імунну відповідь для TNF, IL-1, IL-8, IFN- α . Відомо про протизапальну та протівірусну (відносно вірусу простого герпесу I типу) дію препарату [11, 96, 115, 179, 278, 290, 321].

Одним з низькомолекулярних синтетичних індукторів IFN в організмі людини є аміксин, який належить до класу флуоренонів. Препарат володіє широким спектром біологічної активності, справляє протівірусну, антимікробну, протипухлинну, протизапальну та імуномодулюючу дію, найбільш повно сполучає в собі всі переваги індукторів IFN [14, 106, 120, 171, 174, 211, 290, 500].

Аміксин належить до індукторів “пізнього” IFN, індукує синтез IFN- α , - β та - γ Т-лімфоцитами, НК-клітинами, клітинами кишечника, печінки, мозку, легень. Препарат справляє стимулюючу дію на первинну та вторинну гуморальну відповідь, посилює індукцію імуноглобулінів різних класів (M, G, A) після одноразового введення напередодні або одночасно з імунізацією. Інтенсивність гуморальних реакцій зростає під впливом аміксину при імунізації тварин як тимусзалежними (еритроцити барана), так і тимуснезалежними (ендотоксин *E. coli*) антигенами. Імуномодулююча активність препарату проявляється також при імунодепресивних станах,

викликаних такими різноманітними чинниками, як імунодепресанти, канцерогени, стрес, опромінювання та інші [14, 39, 135, 195, 234, 272].

Аміксин є першим лікарським засобом, у якого відкрито вибірність дії на гуморальну та клітинну імунну відповідь [106, 174, 234].

Аміксин справляє стимулюючий ефект на неспецифічні імунні реакції. Під впливом препарату підвищується не лише поглинальна здатність фагоцитів але і продукція цими клітинами АФК, які справляють бактерицидну дію. Важливою є спроможність препарату до активації НК-клітин. Аміксин є поліклональним стимулятором, викликає синтез IFN в Т-лімфоцитах, ентероцитах кишечника, гепатоцитах, проникає через гематоенцефалічний бар'єр та індукує IFN в клітинах мозку [94, 106, 149, 175, 211, 500].

Спектр біологічної активності, наявність в одному препараті етіотропних, імуномодулюючих та патогенетичних властивостей, його повна сумісність з антибіотиками та іншими засобами традиційного лікування вірусних і бактеріальних інфекцій дозволяють використовувати аміксин при різних захворюваннях: грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, цитомегаловірусна інфекція, герпетична інфекція, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекція, папіломавірусна інфекція, вірусні менінгіти та менінгоенцефаліти, розсіяний склероз, деякі пухлини, різні запальні захворювання, асоційовані з вторинними імунодефіцитами [39, 106, 107, 134, 171, 175, 245, 328].

Патогенетична терапія при ХГС спрямована на відновлення порушених функцій печінки, в першу чергу – детоксикаційної. Для внутрішньовенних інфузій використовують різні детоксикаційні препарати: розчин глюкози, полііонні буферні розчини, альбумін плазму та інші. Фізіологічним методом детоксикаційної терапії вважається ентеросорбція, що забезпечує виведення з травневого каналу продуктів білкового розпаду – аміаку, фенолів, надлишкових продуктів пероксидації. Хворим призначають ентеросорбенти вуглецевого, кремнеорганічного ряду та комбінованого типу. Застосування

ентеросорбентів призводить до позитивних результатів також при наявності холестатичної форми захворювання, що супроводжується скорішим зникненням загальної слабкості, свербіжжю шкіри, нормалізацією концентрації загального білірубину в сироватці крові хворих [7, 169].

Захисну дію на патологічно змінені гепатоцити справляє велика група препаратів-гепатопротекторів. Дія гепатотропних препаратів спрямована на нормалізацію гомеостазу в печінці, підвищення стійкості до патогенних впливів, нормалізацію функціональної активності печінки, стимуляцію репаративних процесів та зниження рівня процесів пероксидації [37, 44, 90, 138, 179, 312, 343].

Згідно класифікаційної системи групу гепатотропних препаратів розділено на декілька підгруп, з яких на ринку України представлено чотири:

- A05B A01 Аргініну глутамат. Ця підгрупа представлена лише одним препаратом – глутаргін.
- A05B A03 Силімарин. До складу даної підгрупи входить силімарин – сумішок флаваноїдів з плодів розторопші плямистої.
- A05B A50 Різні препарати. Ця підгрупа складається з препаратів на основі есенціальних фосфоліпідів, які відновлюють ушкодженні клітинні мембрани гепатоцитів, покращують їх функціональну активність. До цієї підгрупи належать також гепатопротектори, які отримано шляхом хімічного синтезу.
- A05B A53 Силімарин, комбінації. Крім силімарину до складу даної підгрупи входять жовчогінні засоби рослинного походження.

Представниками флаваноїдів, отриманих з плодів розторопші плямистої (*Silibium marianum*) є силібор, силімарин, карсил, легалон та інші, що володіють антиоксидантною активністю, здатні нормалізувати обмін фосфоліпідів, стимулюють синтез білків, справляють мембраностабілізуючий ефект. До іншої групи гепатопротекторів належать препарати, вироблені на

основі есенціальних фосфоліпідів. Фосфоліпіди є головним структурним компонентом біологічних мембран, беруть участь в процесах молекулярного транспорту, впливають на клітинний цикл і клітинну диференцію, регулюють синтез простагландинів, стимулюють активність різних ферментних систем та ін. Призначення есенціальних фосфоліпідів сприяє нормалізації метаболічних процесів, покращенню суб'єктивного стану хворих, зменшенню дистрофічних і некротичних процесів в печінці. Застосування цих препаратів в комплексі з IFN- α сприяє збільшенню відсотка позитивної біохімічної відповіді, знижує можливість клінічного рецидиву ХГС. Есенціальні фосфоліпіди доцільно призначати хворим на ХГС, яким IFN – терапія протипоказана [37, 90, 179, 307, 315].

Одним з напрямків комплексної терапії хворих на ХГС є використання групи гепатопротекторів, до складу якої належать аналоги амінокислот – аргініну, метіоніну, орнітіну. Такі засоби покращують метаболічні процеси в печінці, утворення і виділення жовчі, володіють антиоксидантними властивостями. Ефективним препаратом цієї групи є гептрал – аденозил- α -метіонін. Ця сполука грає центральну роль в проміжному обміні за трьома важливими шляхами: трансметилування (біосинтез фосфоліпідів, що регулюють стан клітинних мембран), транссульфування (синтез глутатіону, сульфатів, які беруть участь в здійсненні антитоксичної функції печінки та є складовими частинами системи антиоксидантного захисту) та амінопропілування (утворення речовин, які мають важливе значення в формуванні структури рибосом та стимулюють регенерацію гепатоцитів). При лікуванні гептралом у хворих на ХГС вже на 1-му тижні зафіксовано зменшення прояв астенодепресивного синдрому, зниження активності амінотрансфераз, а у пацієнтів, які лікувалися препаратами IFN – відмічено кращу переносність цих речовин.

Заслуговує уваги препарат вітчизняного виробництва глутаргін (сіль аргініну та глютамінової кислоти). Гепатопротекторна активність глутаргіну

обумовлена комплексом фармакологічних властивостей: детоксикаційних, антиоксидантних, мембраностабілізуючих та ін. Антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти як самих амінокислот, так їх метаболітів обумовлюють також цитопротективний ефект препарату. Відомо, що глутамінова кислота бере участь в синтезі глутатіону та ГАМК (які володіють антиоксидантною активністю), сприяє активації глутатіонпероксидази. Аргінін, внаслідок своєї здатності вступати в реакцію з вільними радикалами, є інгібітором як початкових, так й кінцевих стадій ПОЛ [19, 20, 21, 292].

Важливим напрямком патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ХГС є антиоксидантна терапія, що спрямована на захист мембран гепатоцитів від ушкоджуючої дії переоксидів, тим самим на зменшення процесів цитолізу клітин. Останнім часом антиоксидантні властивості знайдено у великій кількості препаратів. Найбільш відомими та доступними є вітамін Е, комплексний препарат “Левіт”, аскорбінова кислота, рибоксин, препарати рослинного походження – флаванобол, відвар астрагалу шерстістоквіткового та інші.

Але сьогодні питання патогенетичної терапії залишається не до кінця вивченим, а його ефективність не завжди задовольняє клініцистів і потребує подальшої розробки. Необхідне подальше дослідження та з'ясування порушень, що відбуваються в імунній системі, показників активності процесів ПОЛ та системи антиоксидантного захисту. На підставі дослідження основних механізмів розвитку патологічного процесу доцільними є розробка нових ефективних та удосконалення існуючих методів консервативної терапії з врахуванням функціональної спроможності печінки, порушень в системі ПОЛ/АОС, інтерферогенезу, цитокінової системи, їх взаємодії в організмі хворого на різних етапах захворювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Під нашим спостереженням знаходилось 360 хворих на ХГС, які перебували під наглядом Одеського міського гепатологічного центру. Серед обстежених пацієнтів 187 чоловіків та 173 жінки. Вік хворих коливався від 18 до 60 років, середній вік складав $(36,62 \pm 8,25)$ років. Розподіл хворих на ХГС в залежності від віку та статі представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ХГС за віком і статтю

Вікові групи (n=360)	Стать		Всього	
	Чоловіки (n=187)	Жінки (n=113)	Абсолютний показник	%
до 20 років	33	29	62	17,2
21-30 років	40	36	76	21,2
31-40 років	45	43	88	24,4
41-50 років	48	45	93	25,8
51-60 років	21	20	41	11,4

З метою зіставлення результатів проведених досліджень обстежено 50 практично здорових осіб (донорів) молодого та середнього віку.

До груп спостереження намагалися включати хворих на ХГС без супутніх захворювань, або осіб, у яких ознаки загострення супутніх захворювань клінічно не проявлялися.

Діагноз ХГС встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, біохімічних досліджень, підтверджували знайденням в сироватці крові маркерів HCV (aHCV, aHCV Ig G, aHCV IgM). RNA HCV визначали за методом ПЛР. Проводили дослідження NS білків.

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 %), 3а – у 8 (2,2 %) хворих. У 7 (1,9 %) обстежених генотип визначити не вдалося.

За даними епідеміологічного анамнезу у більшості хворих (325 - 90,3 %) мали місце різні медичні (оперативні втручання, інвазивні діагностичні та лікувальні методи, трансфузія цільної крові або її компонентів, стоматологічні втручання) та немедичні (татування, пірсінг, тощо) маніпуляції. У 35 (9,7 %) пацієнтів шлях інфікування встановити не вдалося.

Тривалість можливого захворювання коливалася від 10 місяців до 7 років.

У всіх обстежених хворих на ХГС, поряд з ретельним клінічним обстеженням, в динаміці хвороби досліджували загальний аналіз крові, концентрацію загального білірубіну та його фракцій, загального білка та його фракцій, рівень тимолової проби, активність АлАТ, АсАТ, загальний аналіз сечі, наявність в ньому уробіліну та жовчних пігментів.

Проведення статистичної обробки результатів дослідження не виявило різниці між отриманими показниками в залежності від полу та віку хворих на ХГС. Суттєві коливання встановлені лише за ступенем активності патологічного процесу.

При встановленні форми 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 із 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).

Такий розподіл активності хронічного гепатиту ґрунтується на показнику активності АлАТ. Так, підвищення активності АлАТ менш, ніж в 3 рази трактувалося як хронічний гепатит із слабкою активністю, підвищення активності АлАТ в 3-10 разів – як помірний хронічний гепатит, більш ніж в 10 разів – як тяжкий хронічний гепатит (виражена активність). Нормальний рівень АлАТ розцінювався як мінімальна біохімічна активність хронічного гепатиту [85].

В таблиці 2.2. приведені скарги, які найчастіше відмічали обстежені хворі.

Таблиця 2.2

Основні скарги хворих на ХГС

Скарги хворих	I група – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II група – хворі із слабко вираженою активністю гепатиту (n=90)	III група – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	Всього	
					Абс.	%
Загальна слабкість	56	74	79	87	296	82,2
Диспепсичні явища	51	69	86	88	294	81,7
Емоційна лабільність	38	43	57	64	202	56,1
Тяжкість в правому підребер'ї	32	46	55	67	200	55,5
Біль в суглобах	17	29	41	43	130	36,1
Зниження маси тіла	4	11	27	29	71	19,7

316 хворих на ХГС (87,8 %) скаржилися на загальну слабкість, зниження працездатності, періодичні розлади уваги, зниження апетиту,

диспепсичні розлади, порушення сну, емоційну лабільність, тяжкість в правому підребер'ї, біль в суглобах, субфебрильну температуру. Лише 44 обстежених пацієнти (12,2 %) скарг не пред'являли.

У 153 обстежених (42,5 %) виявлено позапечінкові ознаки ХГС у вигляді червоного плоского лишая (9 – 5,9 % хворих), шкірного васкуліту (8 – 5,2 % хворих), поліміозиту (7 – 4,6 % хворих), тиреоїдиту (22 – 14,4 % хворих), кератиту (13 – 8,5 % хворих), апластичної анемії (1 – 0,7 % хворий), ревматоїдного артрити (11 – 7,2 % хворих), міокардиту (8 – 5,2 % хворих), гломерулонефриту (27 – 17,6 % хворих) та інші (47 – 30,7 % хворих).

При об'єктивному обстеженні звертали увагу на наявність пігментних плям, судинних зірочок, венозну сітку.

У 301 (83,6 %) хворого на ХГС в загальному аналізі крові виявлено лейкопенію різного ступеня вираженості, зсув лейкоцитарної формули вправо (переважно за рахунок збільшення кількості лімфоцитів та моноцитів і зниження відсотка сегментоядерних лейкоцитів). ШЗЕ була в межах фізіологічних величин або помірно знижена. Зміни в загальному аналізі крові 17 (4,7 %) пацієнтів характеризувалися лейкоцитозом, незначним паличкоядерним зсувом лейкоцитарної формули та помірним підвищенням ШЗЕ. У 42 (11,7 %) обстежених кількість лейкоцитів залишалася в межах фізіологічних величин. У 176 (48,9 %) – виявлена тромбоцитопенія.

Основні лабораторні показники обстежених хворих на ХГС наведені в таблиці 2.3.

При проведенні біохімічного дослідження крові підвищення концентрації загального білірубину, за рахунок його прямої фракції встановлено лише у 116 (32,2 %) хворих. Рівень гіпербілірубінемії в середньому склав $(48,91 \pm 5,26)$ мкмоль/л.

Активність амінотрансфераз підвищувалась у 270 (75 %) пацієнтів. У 90 (25 %) хворих активність АлАТ та АсАТ залишалася в межах фізіологічних величин.

Таблиця 2.3

Основні лабораторні показники хворих на ХГС

Показники	I група – хворі з мінімаль- ною активністю гепатиту (n=90)	II група – хворі із слабко вираженою активністю гепатиту (n=90)	III група – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група – хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	Всього	
					Абс	%
Гіпербілірубінемія		28	43	45	116	32,2
Нормальна активність АЛАТ	90				90	25
Активація АЛАТ до 3 норм		90			90	25
Активація АЛАТ від 3 до 10 норм			90		90	25
Активація АЛАТ вище 10 норм				90	90	25
Підвищення тимолової проби	68	84	89	90	331	91,9
Гіпопротеїнемія	43	46	51	64	204	56,7
Диспротеїнемія	8	24	43	55	130	36,1
Тромбоцитопенія	22	33	53	69	176	48,9
RNA HCV	90	90	90	90	360	100

Підвищення показника тимолової проби (від 4,5 до 17 од.) знайдено майже у всіх обстежених хворих на ХГС (331 пацієнт – 91,9 %).

Гіпопротеїнемія встановлена у 204 (56,7 %) хворих, диспротеїнемія – у 130 (36,1%) хворих.

Проведене УЗД органів черевної порожнини виявило наступні зміни: гепатомегалія – у 213 (59,2 %) хворих, гепатоспленомегалія – у 98 (27,2 %) хворих, у 49 (13,6 %) хворих розміри печінки і селезінки не змінювалися; зміна ехоструктури печінкової тканини (дрібно-, середньо- або крупнозерниста) – у 281 (77,8 %) хворого; селезінковий індекс

(співвідношення максимальної довжини селезінки та максимальної довжини нирки) >1 – у 36 (10 %) хворих.

До теперішнього часу голкова біопсія печінки залишається стандартом у визначенні стадії фіброзу печінки. Однак, пункційна біопсія печінки є інвазивним методом, що призводить до відносно високого відсотка ускладнень у пацієнтів; крім того можливі так звані помилки попадання (внаслідок нерівномірного розвитку фіброзу в печінковій тканині, кількості порталних трактів, що попали в біоптат), які призводять до помилкових результатів. До того ж, існує різниця при проведенні оцінки результатів біопсії різними морфологами, а також під час повторної оцінки тим самим морфологом. Крім того, часто необхідно оцінювати динаміку фіброзу, що потребує проведення повторних біопсій. Все це в сукупності обумовлює підвищений інтерес дослідників до пошуку неінвазивних засобів оцінки фіброзу, зокрема вивченню біохімічних маркерів, які відображують активність і стадію захворювання печінки [233, 241, 291, 357, 401, 405, 481, 492, 506, 520]. Враховуючи вище викладене, для оцінки ступеня фіброзу печінки використовували дискримінантну лічильну шкалу (ДЛШ). Цей неінвазивний засіб ґрунтується на комплексній оцінці параметрів, які посередньо свідчать про інтенсивність фіброзоутворення в печінці. Згідно метода, запропонованого М. Bonacini, 1997 р. [532], для ДЛШ використовували такі параметри:

- кількість тромбоцитів;
- протромбіновий час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення (INR);
- співвідношення АлАТ/АсАТ.

Діапазон оцінки складав 0 – 11 балів.

INR розраховували наступним чином [219]:

$$\text{INR} = \text{PTR}^{\text{ISI}}, \quad (2.1)$$

де **INR** – міжнародне нормалізоване відношення,

PTR – протромбінів коефіцієнт (у формулі (2.2)),

ISI – міжнародний індекс чутливості (тромбопластину),
дорівнювався **1,2**.

$$PTR = \frac{\text{протромбіновий час хворого (с)}}{\text{протромбіновий час контролю (с)}} \quad (2.2)$$

Кореляцію між індексом фіброзу за ДЛШ та стадіями фіброзу за METAVIR та ISHAK [209] представлено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

**Відповідність індексу фіброзу ДЛШ
стадіям фіброзу за METAVIR та ISHAK**

Індекс фіброзу	Інтенсивність фіброзу	Стадія фіброзу за METAVIR	Стадія фіброзу за ISHAK
0 - 3	слабкий фіброз	F0 – F1	F0 – F2
4 - 6	помірний фіброз	F2 – F3	F3 – F5
7 і більше	цироз	F4	F6

До групи хворих з мінімальною активністю гепатиту увійшли 90 пацієнтів з ХГС, у яких спостерігався нормальний рівень ферменту АлАТ. У таких хворих за період спостереження не встановлено підвищення рівня білірубину; у 43 (47,8 %) хворих відмічено гіпопротеїнемію, у 8 (8,9 %) – диспротеїнемію; рівень тимолової проби в середньому складав $(7,33 \pm 0,86)$ Од. Тромбоцитопенія в межах 160-179 г/л зареєстрована у 17 (18,9 %) хворих, 140-159 г/л – у 5 (5,6 %) хворих, у 68 (75,5 %) хворих рівень тромбоцитів залишався в межах фізіологічних величин.

Протромбіновий час, у вигляді INR складав 1,0 у 61 (67,8 %) хворого, 1,1 – у 16 (17,8 %) хворих, 1,2 - у 9 (10 %) хворих та 1,4 – у 4 (4,4 %) хворих. Розподіл хворих цієї групи за індексом фіброзу ДЛШ представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих в залежності від індексу фіброзу за ДЛШ

Індекс фіброзу	0 - 3 (слабкий фіброз)		4 - 6 (помірний фіброз)		7 і більше (цироз)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Група спостереження						
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	51	56,7	35	38,9	4	4,4
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	46	51,1	39	43,3	5	5,6
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	34	37,8	48	53,3	8	8,9
IV - хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	16	17,8	63	70,0	11	12,2
Всього (n=360)	147	40,8	185	51,4	28	7,8

При об'єктивному обстеженні у 63 (70 %) хворих виявлено гепатомегалію, у 9 (10 %) – гепатоспленомегалію, у 18 (20 %) пацієнтів край печінки не виступав з-під краю реберної дуги.

Групу із слабо вираженою активністю гепатиту склали 90 хворих на ХГС. Активність АЛАТ у таких пацієнтів підвищувалася до 3 разів і в середньому дорівнювалася ($1,67 \pm 0,14$) ммоль/г.л. Показник співвідношення АЛАТ/АсАТ $> 1,7$ відмічено у 49 (54,4 %) пацієнтів; у 27 (30 %) він коливався в межах 1,2 - 1,7; у 10 (11,1 %) – в межах 0,6 - 1,19; у 4 (4,5 %) був менше 0,6. У 28 (31,1 %) хворих цієї групи відмічено гіпербілірубінемію, тривалість жовтяниці складала ($11,34 \pm 1,25$) днів. В цей термін хворі більш часто скаржилися на диспепсичні розлади, збільшення загальної слабкості, тяжкість в правому підребер'ї (див. табл. 2.2).

Тромбоцитопенія зареєстрована у 33 (36,7 %) пацієнтів, кількість тромбоцитів не змінювалася у 57 (63,3 %) хворих.

INR дорівнювався 1,1 у 56 (62,2 %) хворих; 1,2 – 1,4 – у 30 (33,3 %) хворих; 1,5 – у 4 (4,5 %) хворих. Індекс фіброзу за ДЛШ складав 0-3 у 46 хворих, 4-6 – у 39 хворих, 7 і більше – у 5 хворих (див. табл. 2.5).

Дані об'єктивного обстеження характеризувалися гепатомегалією у 60 (66,7 %) хворих, край печінки був середньої щільності, помірно болісний при пальпації (у 47 – 52,2 % хворих). Гепатоспленомегалія виявлена у 21 (23,3 %) хворого. У решти хворих не відмічено збільшення розмірів печінки та селезінки.

ІІІ група спостереження представлена 90 хворими, у яких за даними біохімічного обстеження сироватки крові активність АЛАТ в середньому складала ($5,58 \pm 0,44$) ммоль/г·л. Хворі скаржилися на швидку втомлюваність, зниження працездатності, періодичну появу відчуття тяжкості в правому підребер'ї, диспепсичні розлади. 27 (30 %) хворих відмічали зниження маси тіла (див. табл. 2.2).

Слід відмітити, що у таких хворих частіше виявляли гіпербілірубінемію (43 (47,8 %) пацієнти), гіпопротеїнемію (51 (56,7 %) пацієнт), диспротеїнемію (гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія). При обчислюванні співвідношення АЛАТ/АсАТ встановлено наступні дані: $> 1,7$ – у 39 (43,3 %); $1,2 - 1,7$ – у 30 (33,3 %); $0,6 - 1,19$ – у 16 (17,8 %); $< 0,6$ – у 5 (5,6 %) представників цієї групи спостереження. Також у більшій кількості хворих (52 (57,8 %) пацієнти) відмічено тромбоцитопенію: 160-179 г/л – у 36 (40 %), 140-159 г/л – у 16 (17,8 %) пацієнтів (див. табл. 2.3). Розрахунок INR: $< 1,1$ – у 38 (42,2 %); $1,2 - 1,4$ – у 45 (50 %); $> 1,4$ – у 7 (7,8 %) хворих.

Дані ДЛШ, які розцінювалися як слабкий фіброз зареєстровано у 34, як помірний фіброз – у 48 хворих (див. табл. 2.5).

При проведенні пальпації живота за методом Образцова-Стражеско в ІІІ групі спостереження встановлено збільшення розмірів печінки у 54 (60 %) хворих, збільшення розмірів печінки та селезінки – у 33 (36,7 %) хворих, болісність краю печінки при пальпації – у 58 (64,4 %) хворих. Дані

пальпаторного обстеження підтверджувалися результатами УЗД органів черевної порожнини.

У 90 хворих на ХГС відмічено виражену активність гепатиту (IV група спостереження), що супроводжувалося підвищенням активності АлАТ більш ніж в 10 разів. Цей показник в середньому складав $(8,09 \pm 1,13)$ ммоль/г·л. Таке підвищення активності АлАТ суттєво впливало на формування показника АлАТ/АсАТ. У 27 (30 %) пацієнтів цей показник знаходився в межах 0,6 – 1,19; у 8 (8,9 %) – був менше 0,6. Значення АлАТ/АсАТ $>1,2$ зареєстровано у 55 (61,1 %) обстежених.

Найбільш частими скаргами хворих були (див. табл. 2.2): адинамія, емоційна лабільність, зниження працездатності, відсутність апетиту, втрата маси тіла, порушення процесів травлення, прояви дисбактеріозу (здуття живота, діарея).

У 45 (50 %) хворих зареєстровано підвищення концентрації загального білірубіну за рахунок його прямої фракції, яке супроводжувалося потемнінням кольору сечі, ахолічними випорожненнями; у 64 (71,1 %) хворих – гіпопротеїнемію; у 55 (61,1 %) – диспротеїнемію (див. табл. 2.3).

Зниження кількості тромбоцитів встановлено у 69 (76,7 %) пацієнтів IV групи спостереження. Показник INR 1,1 відмічено у 11 (12,2 %) хворих; 1,2 – у 25 (27,8 %) хворих; 1,4 – у 29 (32,2 %) хворих; 1,5 – у 21 (23,3 %) хворого; 1,6 – у 4 (4,4 %) хворих цієї групи. Проведений аналіз даних активності АлАТ, кількості тромбоцитів та INR показав, що у більшій частині хворих цієї групи (63 пацієнти) зміни в печінковій тканині можна розцінювати як помірний фіброз (див. табл. 2.5).

У 62 (68,9 %) хворих при аускультативному обстеженні відмічено приглушення тонів серця. При пальпації встановлено: здуття живота у 57 (63,3 %) хворих, гепатомегалія – у 42 (46,7 %) пацієнтів; гепатоспленомегалія – у 48 (53,3 %) пацієнтів. Печінка виявлялася щільною, з загостреними краєм, різного ступеня виразності та збільшення розмірів.

60 пацієнтам (по 30 представників з груп спостереження, в яких встановлено помірну та слабку активність гепатиту) призначали терапію з включанням дієти №5 за Певзнером, полівітамінів, препаратів УДХК (дозування розраховували в залежності від маси тіла хворого), гепатопротектори (глутаргін, легалон, хофітол), антиоксиданти (аскорбінова кислота, рибоксин).

60 аналогічним хворим, поряд із базисною терапією, призначали індуктор ендогенного IFN аміксин ІС - по 1 таблетці (0,125 г) 1 раз на день 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Всього 10 курсів лікування з місячною перервою між курсами. За якості гепатопротектора такі хворі отримували глутаргін: по 0,5 г (2 таблетки) 3 рази на день протягом 20 днів з наступним зниженням дозування до 0,25 г 3 рази на день. Курс лікування складав 30 днів.

30 хворим із слабкою активністю гепатиту та 30 хворим з помірною активністю гепатиту, поряд із базисною терапією, призначали комбінацію препаратів: аміксин ІС (за вищевикладеною схемою) та веро-рибавірин. Дозування веро-рибавірину розраховували, керуючись рекомендаціями виробника та враховуючи масу тіла хворого. Добова доза веро-рибавірину складала 1000 або 1200 мг, лікування тривало 12 місяців.

2.2. Методи дослідження

У всіх хворих на ХГС вивчали стан системи ПОЛ/АОС, досліджували активність інтерферогенезу, визначали концентрацію прозапальних та протизапальних цитокінів, субпопуляційний склад лімфоцитів.

Дослідження проводили до початку лікування, через 1, 10 та 20 місяців терапії. Кров для дослідження брали із ліктьової вени натще у стерильну пробірку з додаванням антикоагулянту (0,1 мл розчин гепарину) в об'ємі 10 мл.

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** використовували метод, запропонований І. Д. Стальною (1977). Принцип цього методу [190] заснований на тому, що стадія утворення вільних радикалів в молекулах поліненасичених жирних кислот супроводжується системою спряжених подвійних зв'язків. В наслідок цього виникає новий максимум в спектрі поглинання 233 нм.

Проводили центрифугування досліджуваного матеріалу хворих та практично здорових осіб протягом 10 хвилин при 4000 обертів. Надосадову фракцію поміщали в окремі пробірки та додавали 1/10 об'єму дистильованої води. Пробірки двічі струшували, після розшарування відбирали гептанову фазу. До об'ємів 0,5 мл додавали етиловий спирт у співвідношенні 1: 5 – 1: 10. Вимірювання оптичної густини проби проводили на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 233 нм. За якості контролю використовували 0,1М фосфатний буфер, рН – 7,6.

Величина молярного коефіцієнту екстинції при $\lambda = 233$ нм для спряжених дієнів поліненасичених жирних кислот дорівнювалася $2,2 \cdot 10^5 \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$.

Вміст ДК в пробі розраховували за формулою (2.3):

$$C = \frac{\Delta\varepsilon \cdot 3,0 \cdot 2}{220}, \quad (2.3)$$

де С – концентрація ДК,

$\Delta\varepsilon$ – оптична густина проби,

3,0 – об'єм проби.

та виражали в нмоль/л еритроцитарного завесу або нмоль/л сироватки крові.

Концентрацію **малонового діальдегіду** досліджували за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі (1977), який базується на тому [54, 190], що в умовах високої температури в кислому середовищі МДА реагує з 2-

тіобарбітуровою кислотою. В результаті такої реакції утворюється пофарбований триметіновий комплекс з максимумом поглинання 532 нм.

До досліджуваного матеріалу об'ємом 0,2 мл додавали 2,5 мл буферного розчину (рН – 7,4) та 1 мл 17 % розчину три хлороцтової кислоти. Проводили центрифугування проб протягом 10 хвилин при 4000 обертів. Надосадову рідину відбирали в окремі пробірки та додавали 1,5 мл 0,8% водного розчину 2-тіобарбітурової кислоти. Проби витримували на водяній бані протягом 10 хвилин. Після розвитку рожевого пофарбування їх охолоджували при кімнатній температурі. Оптичну густину вимірювали при $\lambda = 532$ нм на спектрофотометрі СФ-46. Контролем був буферний розчин, рН – 7,4. Для розрахунку концентрації МДА використовували молярний коефіцієнт екстинції, який дорівнювався $1,56 \cdot 10^5 \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$:

$$C = \frac{\Delta\varepsilon \cdot 2,7 \cdot 2}{156}, \quad (2.4)$$

де С – концентрація МДА,

$\Delta\varepsilon$ – оптична густина проби,

2,7 – об'єм проби.

Отриманий результат виражали в нмоль/л зависі еритроцитів або нмоль/л сироватки крові.

Функціональну здатність АОС оцінювали за активністю ферменту ГР та концентрацією G-SH.

Активність **глутатіонредуктази** визначали за методом Ф. Є. Путіліної (1982), принцип якого ґрунтується на здатності цього ферменту каталізувати реакцію відновлення окисленого глутатіону з використанням за якості відновлювального еквівалента НАДФ·Н₂ [190].

В ході проведення визначення активності ГР використовували інкубаційне середовище (GS-SG, НАДФ·Н₂, фосфатний буфер, рН – 6,6), до якого додавали сироватку крові або еритроцитарну завись. Зменшення вмісту НАДФ·Н₂ в досліджуваній пробі визначали на спектрофотометрі СФ-46, $\lambda =$

340 нм з інтервалом 1 хвилина протягом 5 хвилин. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = \frac{3\Delta\varepsilon \cdot 1000}{6,22a}, \quad (2.5)$$

де A – активність ГР,

a – вміст білка або Нв в пробі,

1000 – коефіцієнт переходу мкмоль в нмоль,

$$\Delta\varepsilon = \Delta\varepsilon_1 \text{ хв.}^{-1} - \Delta\varepsilon_2 \text{ хв.}^{-1} \quad (2.6)$$

Активність ГР виражали в нмоль НАДФ·Н₂/хв. на 1 г білка або НАДФ·Н₂/хв. на 1г Нв.

Принцип метода дослідження вмісту **відновленого глутатіону** (Ф. Є. Путіліна, С. Д. Зоїдзе, 1982) заснований на тому, що глутатіон реагує з надлишком алоксану [190]. В результаті такої реакції утворюється сполука, яка має максимум поглинання при довжині хвилі 305 нм. Умовно така речовина має назву “алоксан-305”. Кількість утвореного комплексу “алоксан-305” прямо пропорційна вмісту G-SH в пробі. Для визначення кількості G-SH в досліджуваній пробі використовували калібровану криву, побудовану за стандартним розчином G-SH. Отриману концентрацію G-SH виражали в мг/мл сироватки або мг/мл зависі еритроцитів.

З метою кількісного вивчення **цитокінів** використовували проточну лазерну цитометрію із застосуванням парамагнітних часток [235]. Метод ґрунтується на поетапному зв'язуванні молекули певного цитокіну з двома типами моноклональних антитіл. Перші антитіла зв'язуються з поверхнею парамагнітних полістіролових часток, а другі несуть на собі флуоресцентну метку – фікоеритрин. При подальшому аналізі полістіролових часток на проточному цитофлюорометрі враховували інтенсивність свічення часток, яка корелювала з кількістю зв'язаного цитокіну. Вміст цитокінів у зразках визначали за калібровочною кривою. Чутливість даного метода є надзвичайно високою. Інтенсивність флюоресценції парамагнітних часток

прямо корелює з концентрацією необхідного цитокину в зразку та перевищує фонову флюоресценцію до 1000 разів. За допомогою даної методики можна аналізувати зразки, які містять цитокини в концентрації від 5 пг до 20 нг в мл. Для проведення дослідження використовували проточний лазерний цитофлюорометр FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson) та тест-системи виробника.

Кількісне визначення **субпопуляцій лімфоцитів** здійснювали за допомогою метода проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною меткою [235]. В основі метода знаходиться взаємодія моноклональних антитіл, мічених флуоресцентною меткою з поверхневими антигенами лімфоцитів та наступний аналіз зразків на проточному лазерному цитометрі. Більш точне та інформативне дослідження субпопуляцій лімфоцитів досягається за умов використання антитіл з подвійною меткою. В такому випадку до зразка крові додають одночасно два типи моноклональних антитіл, які несуть на собі різні флуоресцентні барвники (флуоресцин-5-ізотіоцінат та фікоеритрин). Таким чином, можна диференціювати лімфоцити, які зв'язали на своїй поверхні лише перший тип антитіл, лише другий та обидва типи. Чутливість метода є високою. Інтенсивність свічення позитивних клітин перевищує інтенсивність свічення негативної популяції від 10 разів до 1000 разів. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись інструкцією та тест-системами виробника.

Отримані результати оброблено за методом варіаційної **статистики** [165, 339]. Дослідження здійснювали на персональному комп'ютері PC Pentium III 500 за допомогою програми Statistica+ for Windows. Бази даних здорових осіб та хворих на ХГС формували в програмі Excel. 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). Розходження вважалися вірогідними при значенні $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Частку альтернативної ознаки в генеральній сукупності розраховували за формулою:

$$P = W \pm \Delta p, \quad (2.7)$$

де P – частка альтернативної ознаки в генеральній сукупності,

W – частка одиниць у вибірковій сукупності, що володіє особливою якістю,

Δp – середня помилка вибірки при визначенні частки за умов повторного засобу відбору.

Для розрахунку частки одиниць у вибірковій сукупності, що володіє особливою якістю (W) використовували формулу 2.8:

$$W = \frac{m}{n}, \quad (2.8)$$

де m – кількість одиниць у вибірковій сукупності, що володіють особливою якістю,

n – число одиниць у вибірковій сукупності, що володіють особливою якістю.

Середня помилка вибірки при визначенні частки за умов повторного засобу відбору (Δp) розраховувалася за такою формулою:

$$\Delta p = t \sqrt{\frac{W(1-W)}{n}}, \quad (2.9)$$

де t – коефіцієнт довіри (дорівнювався 3,0; вірогідність – 0,9973).

W – частка одиниць у вибірковій сукупності, що володіє особливою якістю,

Для виявлення кореляційної залежності між окремими показниками використовували коефіцієнт кореляції (r). Коефіцієнт кореляції є величиною відносною, здатний приймати значення від -1 до $+1$, тобто $-1 \leq r \leq 1$. При $r > 0$ зв'язок оцінювався, як прямий, при $r < 0$ – зворотний, при значенні $0 - 0,1$ –

зв'язок відсутній, при $r=1$ – функціональний. Сила зв'язку розцінювалася наступним чином: $r < 0,3$ – слаба, $0,3 \leq r \leq 0,7$ – помірна, $r > 0,7$ – виражена.

РОЗДІЛ 3

МЕТАБОЛІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХГС З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ АКТИВНОСТІ ГЕПАТИТУ

3.1. Стан процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний гепатит С

У 360 хворих на ХГС в сироватці крові та еритроцитах вивчали активність процесів ПОЛ, для чого визначали концентрацію основних метаболітів пероксидації ліпідів – ДК та МДА. Дослідження проводили до початку терапії. Групи обстежених хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю інфекційного процесу.

У хворих на ХГС зафіксовано порушення з боку процесів ПОЛ, виразність яких залежала від активності патологічного процесу в печінці.

Як видно з таблиці 3.1, підвищення концентрації ДК в сироватці крові та еритроцитах спостерігалось в усіх групах спостереження. Ступінь зростання вмісту ДК в крові хворих на ХГС корелював з активністю гепатиту. Отримані дані вірогідно відрізнялися від аналогічних результатів здорових осіб.

Так, у хворих I групи відбувалося збільшення концентрації ДК в сироватці крові в 1,1 раз, в еритроцитах – в 1,2 разу; у хворих II групи: в 1,2 рази - у сироватці крові, в 1,4 разу - в еритроцитах; у хворих III групи: в 1,5 разу в сироватці крові, в 1,7 разу - в еритроцитах порівняно із здоровими обстеженими ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Показник вмісту ДК в сироватці крові мав вірогідну різницю між всіма групами хворих, але не встановлено його достовірної відмінності при співставленні результатів дослідження в еритроцитах крові в групах хворих з мінімальною та слабо вираженою

активністю гепатиту; слабо та помірно вираженою активністю патологічного процесу в печінці.

Таблиця 3.1

**Концентрація ДК в сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту (M±m)**

Група спостереження	Дієнові кон'югати	
	сироватка, нмоль/л	еритроцити, нмоль/л завису
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	12,59 ± 0,38*	9,03 ± 0,56**
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	14,04 ± 0,46*	10,28 ± 0,95**
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	17,56 ± 1,24**	12,29 ± 1,12*
IV - хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	19,71 ± 1,61*	14,38 ± 1,02*
Здорові люди (n=50)	11,37 ± 0,52	7,24 ± 0,14

П р и м і т к и:

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

Найбільш висока концентрація ДК (підвищення в 1,7 разу в сироватці крові та майже вдвічі - в еритроцитах, p<0,05) спостерігалася в групі хворих, де встановлено виражену активність гепатиту. За даними ДЛШ в цій групі ознаки помірного фіброзу і цирозу печінки встановлені у найбільшій (74) кількості пацієнтів (див. табл. 2.5).

Градації концентрації ДК в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС представлені в таблиці 3.2.

Індивідуальний аналіз результатів проведених досліджень показав неоднозначність отриманих результатів. Так, у 10 (11,1 %) пацієнтів III групи концентрація ДК у сироватці крові була значно нижче середнього значення (17,56 ± 1,24) нмоль/л сироватки, розрахованого при проведенні статистичної обробки для цієї групи обстежених. Але, такі результати були вище, ніж у

практично здорових ($p < 0,05$). У 12 (13,3 %) хворих з помірно вираженою активністю гепатиту дані вмісту ДК в сироватці крові були значно вище означеної середньої величини.

Таблиця 3.2

**Градації концентрації ДК в сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту**

Група спос- тереження	I – хворі з міні маль ною акти вніст ю гепатиту (n=90)	II – хворі із сла бко вир аже но ю активністю гепатиту (n=90)	III – хворі з пом ірн о вир аже ною активністю гепатиту (n=90)	IV – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
1	2	3	4	5	6
ДК, нмоль/л сироватки					
11,5 – 13,4	64	3	0	0	11,37 ± 0,52
13,5 – 15,4	26	69	1	0	
15,5 – 17,4	0	8	9	0	
17,5 – 19,4	0	0	68	26	
19,5 – 21,4	0	0	10	39	
21,5 і вище	0	0	2	25	
ДК, нмоль/л завису еритроцитів					
8,5 – 9,6	74	28	3	0	7,24 ± 0,14
9,7 – 10,8	6	59	27	0	
10,9 – 12,0	0	3	47	0	
12,1 – 13,2	0	0	27	2	
13,3 – 14,4	0	0	3	13	

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
14,5 – 15,6	0	0	0	40	
15,6 і вище	0	0	0	35	

В IV групі спостереження низький вміст ДК (порівняно із середньою величиною ($19,71 \pm 2,61$) нмоль/л сироватки, отриманою при обчислюванні даних пацієнтів цієї групи) зареєстровано у 3-х (3,3 %) хворих, у 14 (15,6 %) цей показник наближався до її нижнього значення. Також виявлено значний розмах концентрації ДК в еритроцитах обстежених хворих з помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту: у 32 пацієнтів III групи та у 15 пацієнтів IV групи отримані значення відхилялися від статистично розрахованих середніх величин вмісту ДК для цих груп спостереження ($12,29 \pm 1,12$) нмоль/л завису еритроцитів – для групи хворих з помірно вираженою та ($14,38 \pm 1,02$) нмоль/л завису еритроцитів – для групи хворих із вираженою активністю гепатиту). Слід підкреслити, що результати всіх представників цих груп спостереження були набагато вище за фізіологічні значення ($p < 0,05$).

Проведення статистичного аналізу показало наявність прямого кореляційного зв'язку між концентрацією ДК в сироватці крові хворих на ХГС та активністю ферменту АлАТ ($r = 1,003$). Такий кореляційний зв'язок розцінено, як функціональний.

В сироватці крові та еритроцитах обстежених хворих встановлено підвищення вмісту кінцевого продукту ПОЛ - МДА (табл. 3.3).

Тенденція до підвищення концентрації МДА була аналогічною динаміці концентрації ДК. Так, найбільш високі цифри вмісту МДА зафіксовано у хворих з вираженою активністю гепатиту (підвищення концентрації МДА в 1,8 разу в сироватці крові та в 2,1 разу в еритроцитах), найменші - у хворих з мінімальною активністю гепатиту (збільшення кількості МДА в 1,4 разу і в сироватці крові, і в еритроцитах).

Таблиця 3.3

**Концентрація МДА в сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту (M±m)**

Група спостереження	Малоновий діальдегід	
	сироватка, нмоль/л	еритроцити, нмоль/л завису
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	352,72 ± 9,16*	194,18 ± 5,93*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	407,25 ± 6,209**	221,64 ± 7,58*
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	433,55 ± 8,75**	276,84 ± 9,33*
IV - хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	478,04 ± 11,36*	307,29 ± 10,22*
Здорові люди (n=50)	257,34 ± 5,83	143,61 ± 4,21

П р и м і т к и:

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

Як видно з таблиці 3.4, у 20 (22,2 %) хворих I групи, 22 (24,4 %) хворих II групи, 10 (11,1 %) хворих III групи та у 12 (13,3 %) хворих IV групи показник вмісту МДА в сироватці крові був нижче відповідних середніх значень для цих груп спостереження (див. табл. 3.3). Однак, у всіх обстежених пацієнтів кількість МДА в сироватці крові була вище, ніж у здорових людей (p<0,05). При проведенні індивідуального аналізу коливань концентрації МДА в еритроцитах крові хворих на ХГС також отримано дані, які свідчать про її зниження (у 27 (30 %) хворих II групи, 2 (2,22 %) хворих III групи та 10 (11,1 %) хворих IV групи) та значне підвищення (у 8 (8,9 %) хворих I групи, 30 (33,3 %) хворих II групи, у 16 (17,8 %) хворих III групи та 21 (23,3 %) хворого IV групи) порівняно з відповідними середніми величинами, наведеними в таблиці 3.3 для кожної групи спостереження.

Таблиця 3.4

Градації концентрації МДА в сироватці крові та еритроцитах

хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

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)	Здорові люди (n=50)
Градації показника					
МДА, нмоль/л сироватки					
250 – 299	3	0	0	0	257,34 ± 5,83
300 – 349	38	11	2	0	
350 – 399	49	21	8	3	
400 – 449	0	66	57	9	
50 – 499	0	2	21	51	
500 і вище	0	0	1	27	
МДА, нмоль/л завису еритроцитів					
150 – 199	72	0	0	0	143,61 ± 4,21
200 – 249	7	60	2	0	
250 – 299	1	19	72	13	
300 – 349	0	11	12	59	
350 і вище	0	0	4	18	

При обчислюванні коефіцієнту кореляції встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МДА в сироватці крові обстежених та активності АлАТ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку дорівнював 0,923, що свідчить про виражену силу зв'язку.

Таким чином, репродукція HCV в організмі хворих супроводжується активацією процесів ВРО, результатом чого є підвищення концентрації продуктів ПОЛ. Отримані дані свідчать про наявність закономірності між вмістом ДК, МДА та ступенем активності гепатиту (рис. 3.1). Найбільш висока концентрація цих речовин спостерігалася у хворих з більш вираженим патологічним процесом в печінці (IV група спостереження, пацієнти, у яких зареєстровано підвищення активності АлАТ більш ніж в 10 разів). За даними ДЛШ в цій групі хворих відмічена також найбільша кількість пацієнтів, у яких встановлено помірний фіброз (63 хворих).

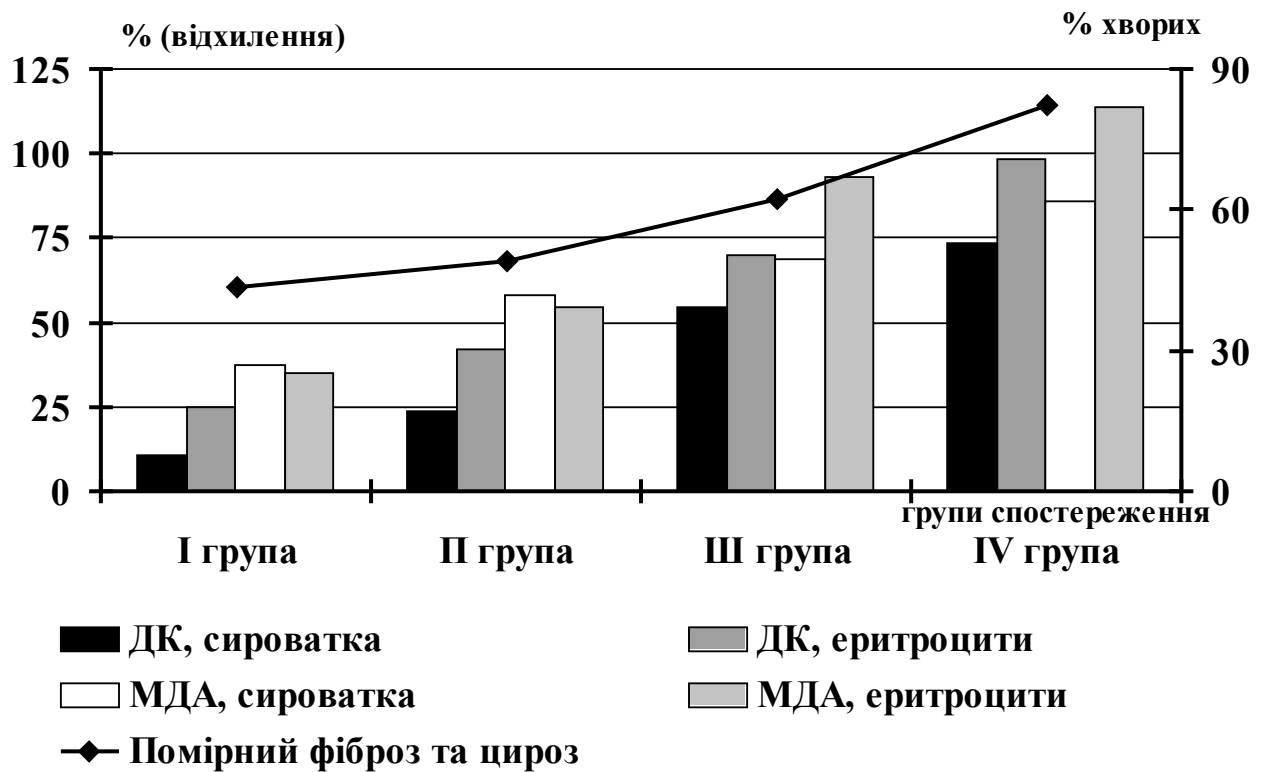


Рис. 3.1. Концентрація ДК, МДА в сироватці та еритроцитах крові та відсоток хворих з ознаками помірною фіброзу та цирозу залежно від активності ХГС

Такі хворі найбільш часто відмічали різноманітні диспепсичні розлади, зниження працездатності, тяжкість в правому підребер'ї, ознаки інтоксикації різного ступеня виразності. При біохімічному дослідженні сироватки крові виявляли високу активність амінотрансфераз, у 45 (50 %) хворих – підвищення концентрації загального білірубину, у 64 (71,1 %) хворих – зниження кількості загального білка. Лабораторні дані супроводжувалися також результатами об'єктивного обстеження: у 42 (46,7 %) хворих при проведенні пальпації живота встановлено збільшення розмірів печінки, у 48 (53,3 %) хворих - збільшення розмірів печінки та селезінки.

Цікавим є те, що у хворих з нормальною активністю амінотрансфераз зафіксовано аналогічні зміни з боку процесів ВРО – їх активація. У 43 (47,8 %) хворих цієї групи зареєстровано гіпопротеїнемію, у 68 (75,6 %) хворих встановлено підвищення показника тимолової проби, у 22 (24,4 %) хворих

спостерігалася тромбоцитопенія різного ступеня виразності. Пальпаторне та ультразвукове дослідження показали у 72 (80 %) хворих наявність гепато- або гепатоспленомегалії.

Неоднозначними також були дані індексу фіброзу при розрахунку показників ДЛШ. В цій групі переважали пацієнти із ознаками слабого фіброзу в печінці (51 (56,7 %) хворий), а у 4 (4,4 %) хворих встановлено цироз печінки за даними ДЛШ. Отримані результати майже співпадають з даними ДЛШ групи хворих із слабо вираженою активністю гепатиту: у 46 (51,1 %) обстежених зареєстровано слабкий фіброз, у 5 (5,6 %) – цироз печінки (рис. 3.2).

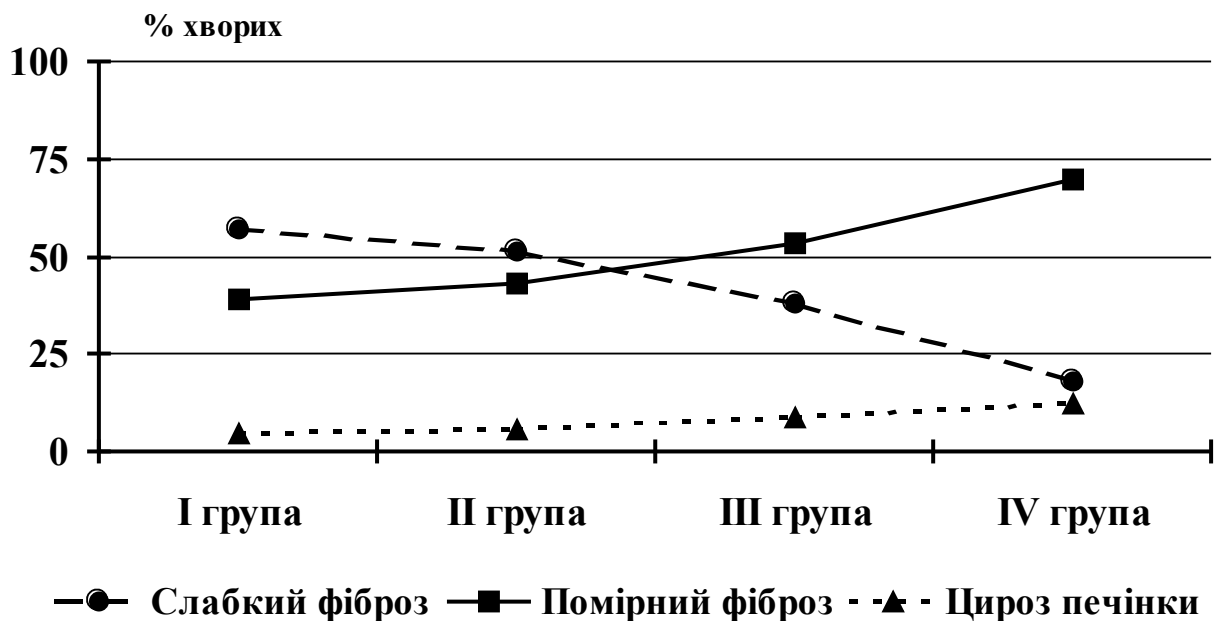


Рис. 3.2. Відсоток хворих на ХГС з ознаками слабого фіброзу, помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ залежно від активності гепатиту

На наш погляд, наведені вище дані свідчать про те, що одною з центральних ланок формування патологічних змін в печінковій тканині при ХГС є інтенсифікація процесів ВРО, виразність якої злежить від ступеня активності гепатиту. В результаті цього 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 в 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.

3.2. Функціональна активність АОС у хворих на хронічний гепатит С

Реалізації ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатоконпонентна АОС, яка контролює рівень цих продуктів на всіх етапах ПОЛ. Одне з головних місць в регуляції ВРО в клітинах, в тому числі гепатоцитах, займає ферментативна редокс-система глутатіону. Ця система внутрішньоклітинно забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів. Відомо, що глутатіонова протиперекисна система грає провідну роль в забезпеченні життєдіяльності печінкових клітин, а висока концентрація G-SH та підвищення ГП і ГР захищають гепатоцити від окисного ушкодження у хворих на гострий гепатит.

Інгібуючий потенціал АОС має компенсаторно-приспосувальну спрямованість, а оцінка стану системи антиоксидантного захисту організму може дати можливість судити про ефективність адаптаційних реакцій в печінковій паренхімі до руйнівальної дії вірусів.

Паралельно із визначенням інтенсивності процесів ПОЛ у 360 хворих на ХГС проаналізовано стан глутатіонової протиперекисної системи. Про вміст компонентів АОС у хворих із різною активністю гепатиту судили за характером змін показників в сироватці крові та еритроцитах, враховуючи той факт, що їх функціональний стан відображує стан гепатоцитів. Визначали рівень основних компонентів системи глутатіону – концентрацію

G-SH та активність ГР. Проведені дослідження свідчать про участь цієї редокс-системи в процесах формування патологічних змін у хворих на ХГС.

Результати аналізу отриманих даних показали існування недостатності в реакції системи антиоксидантного захисту у відповідь на посилення процесів ПОЛ у хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу в печінці.

Так, концентрація G-SH (табл. 3.5) знижувалася і в сироватці крові, і в еритроцитах хворих I (в 1,4 разу в сироватці крові та в 1,3 разу в еритроцитах,) та II (в 1,5 разу в сироватці крові та в 1,3 разу в еритроцитах) груп спостереження порівняно із здоровими обстеженими ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Таблиця 3.5

Концентрація G-SH у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від активності гепатиту ($M \pm m$)

Група спостереження	Відновлений глутатіон	
	сироватка, мг/мл	еритроцити, мг/мл завису
1	2	3
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	94,37 ± 6,92*	308,44 ± 6,96*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	86,08 ± 7,97*	284,58 ± 8,22**
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	69,73 ± 5,86**	201,29 ± 8,74**
IV - хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	48,81 ± 3,66***	143,89 ± 9,61***

Продовж. табл. 3.5

1	2	3
Здорові люди (n=50)	128,62 ± 6,31	393,75 ± 9,46

П р и м і т к и:

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

Суттєве зниження вмісту G-SH встановлено в сироватці крові (в 1,8 разу) та еритроцитах (майже в 2 рази) хворих з помірно вираженою активністю гепатиту порівняно з показником здорових осіб ($p < 0,01$).

Результати дослідження кількості G-SH в групі хворих на ХГС із вираженою активністю гепатиту свідчать про його значне зменшення порівняно з фізіологічними величинами (в 2,6 разу в сироватці крові та в 2,7 разу в еритроцитах, $p < 0,001$).

В таблиці 3.6 наведено градації концентрації G-SH в сироватці крові та еритроцитах обстежених хворих на ХГС. У переважної більшості хворих I, II, III та IV груп спостереження концентрація G-SH в сироватці крові була в межах середніх величин, розрахованих для цих груп обстежених (відповідно $(94,37 \pm 6,92)$; $(86,08 \pm 7,97)$; $(69,73 \pm 5,86)$ та $(48,81 \pm 3,66)$ мг/мл сироватки, див. табл. 3.5). А у 8 (8,9 %) хворих з мінімальною та у 3 (3,3 %) хворих із слабо вираженою активністю гепатиту – значно нижче встановлених середніх показників. Проведення порівняльного аналізу показало, що лише у 2 (2,2 %) представників III групи та 6 (6,7 %) представників IV групи результати дослідження вмісту відновлених еквівалентів глутатіону були декілька вище відповідних середніх значень. Але значно нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6

**Градації концентрації G-SH у сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту**

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 із вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
Градації показника					
G-SH, мг/мл сироватки					
40 – 54	0	0	3	84	128,62 ± 6,31
55 – 69	0	3	42	6	
70 – 84	8	53	33	0	
85 – 99	71	24	2	0	
100 – 114	1	0	0	0	
G-SH, мг/мл завису еритроцитів					
130 – 169	0	0	2	87	393,75 ± 9,46
170 – 209	0	1	61	3	
210 – 249	1	7	17	0	
250 – 289	6	48	0	0	
290 – 329	73	34	0	0	

При аналізі розбіжності концентрації G-SH в еритроцитах встановлено, що у 7 (7,8 %) пацієнтів з мінімальною та у 8 (8,9 %) пацієнтів із слабо вираженою активністю ХГС результати досліджень були значно нижче відповідних середніх величин ($308,44 \pm 6,96$) та ($284,58 \pm 8,22$) мг/мл зависі еритроцитів). Інша картина спостерігалася в групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту: дані, зафіксовані у 63 (70 %) хворих знаходились в межах середнього показника ($201,29 \pm 8,74$) мг/мл завису еритроцитів; результати обстеження 17 (18,9 %) пацієнтів були декілька вище цього середнього значення, але вірогідно менше фізіологічного значення ($p < 0,05$).

Також відмічено суттєві зміни активності ГР у хворих на ХГС. Так, зниження активності цього ферменту (табл. 3.7) зареєстровано в сироватці крові та еритроцитах хворих з мінімальною (в 1,2 разу в сироватці та в 1,1

разу в еритроцитах крові), слабо вираженою (в 1,4 разу в сироватці та в 1,2 разу в еритроцитах крові) та помірно вираженою активністю гепатиту (в 1,8 разу в сироватці та в 1,4 разу в еритроцитах крові). Не встановлено значних відмінностей між даними хворих I та II груп спостереження (в сироватці крові у таких хворих не знайдено вірогідної різниці, $p > 0,05$). У цих хворих отримані результати корелюють з рівнем активності АлАТ (нормальна у хворих I групи та підвищена не більш ніж в 3 рази у хворих II групи) та свідчать про невисоку активність процесу фіброзоутворення в паренхімі печінки, що підтверджується невеликою кількістю хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки (39 хворих в I групі та 44 хворих в II групі).

Таблиця 3.7

**Активність ГР у сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту ($M \pm m$)**

Група спостереження	Глутатіонредуктаза	
	сироватка крові, нмоль НАДФ·Н ₂ / хвил. на 1 г білка	еритроцити, нмоль НАДФ·Н ₂ / хвил. на 1 г Нв
1	2	3
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	28,75 ± 3,28*	208,86 ± 5,23*
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	24,72 ± 1,76*	194,23 ± 6,50*
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	19,4 ± 1,91*	173,21 ± 6,47*
IV група - хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	15,11 ± 1,19*	113,02 ± 7,31*

Продовж. табл. 3.7

1	2	3
Практично здорові (n=50)	35,39 ± 1,52	241,23 ± 11,53

П р и м і т к и:

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

В групі хворих із вираженою активністю гепатиту зафіксовано зниження активності ГР і в сироватці крові (в 2,3 разу порівняно із здоровими обстеженими, p<0,01), і в еритроцитах (в 2,1 разу порівняно із здоровими обстеженими, p<0,001). Зменшення активності ферменту ГР відбувалося разом із зменшенням вмісту G-SH у таких хворих (див. табл. 3.5).

Дані, представлені в таблиці 3.8 свідчать, що у 5 (5,6 %) хворих на ХГС з мінімальною активністю, у 15 (16,7 %) хворих із слабкою активністю гепатиту та у 6 (6,7 %) хворих з помірною активністю патологічного процесу в печінці активність ГР була значно нижче середніх величин, характерних для цих груп спостереження (28,75 ± 3,28); (24,72 ± 1,76) та (19,4 ± 1,91) нмоль НАДФ·Н₂/ хвил. на 1 г білка). Лише у 1 (1,1 %) представника II, 2 (2,2 %) представників III та 1 (1,1 %) представника IV групи спостереження показники активності ГР були декілька вище відповідних середніх значень, але вірогідно нижче, ніж у здорових обстежених (p<0,05).

Аналогічна тенденція відмічена при проведенні індивідуального аналізу результатів дослідження активності ГР в еритроцитах хворих на ХГС (див. табл. 3.8). Дані, отримані у 337 (93,6%) пацієнтів знаходились в межах середніх величин, розрахованих для кожної групи спостереження (див. табл. 3.7) та були значно нижче, ніж фізіологічні показники (p<0,05). У 19 (5,3%) хворих (8 пацієнтів з I групи, 2 пацієнти з II та 9 пацієнтів з III групи) показник активності ГР був значно нижче, а у 4 (1,1%) хворих з вираженою

активністю гепатиту – декілька вище відповідних середніх величин, але значно нижче, ніж у практично здорових ($p < 0,05$).

Таблиця 3.8

**Градації активності ГР у сироватці крові та еритроцитах
хворих на ХГС залежно від активності гепатиту**

Група спос- тереження	I – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II – хворі із слабко вираженою активністю гепатиту (n=90)	III – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV – хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
Градації показника					
ГР, нмоль НАДФ·Н₂/ хвил. на 1 г білка					
10 – 15	0	2	6	51	35,39 ± 1,52
16 – 21	5	13	82	38	
22 – 27	47	74	2	1	
28 – 33	38	1	0	0	
ГР, нмоль НАДФ·Н₂/ хвил. на 1 г Нб					
100 – 129	0	0	0	86	241,23 ± 5,53
130 – 159	0	2	9	4	
160 – 189	8	28	81	0	
190 – 219	82	60	0	0	

Пригнічення активності ГР у хворих відбувалося паралельно з підвищенням концентрації продуктів ПОЛ – ДК і МДА. Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між кількістю продуктів ПОЛ та 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 ($r = -0,983$).

Наведені дані свідчать про суттєві порушення, що відбуваються з боку глутатіонової протиперекисної системи у хворих на ХГС, яка стає неспроможною протистояти ушкоджуючій дії надлишкових продуктів пероксидації.

Збільшення активності гепатиту відбувається разом із появою та зростанням ознак декомпенсації в глутатіоновій протиперекисній системі, що проявляється значним зменшенням концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та низькою активністю ферменту ГР. Тобто, спостерігається неспроможність перебігання основних реакцій глутатіонові редокс-системи, спрямованих на нейтралізацію токсичних перекисів. Паралельно із зростанням функціональної декомпенсації АОС відбувається посилення процесів фіброзування в печінковій тканині у хворих на ХГС (рис. 3.3).

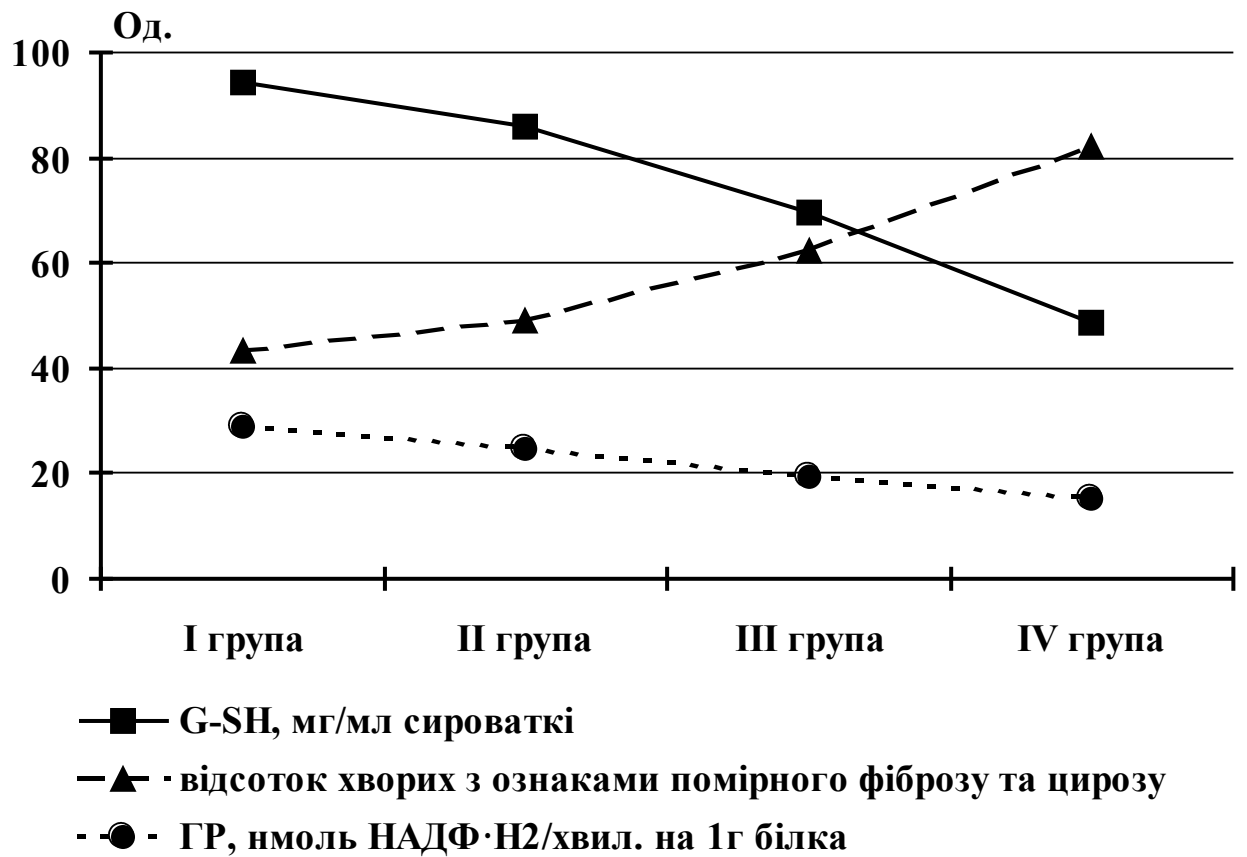


Рис. 3.3. Динаміка концентрації G-SH, активності ГР у сироватці крові та кількості хворих на ХГС з ознаками помірної фіброзу та цирозу печінки залежно від активності гепатиту

За даними статистичної обробки отриманих результатів 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, для чого користувалися формулою:

$$\bar{x} = \frac{x \cdot f}{f}, \quad (3.1)$$

де \bar{x} - середня величина,

x – шуканий коефіцієнт,

f – кількість хворих.

Отримані результати показали наступні значення індексу декомпенсації (G-SH/МДА): $>0,2$; $0,19 - 0,16$ та $<0,15$, які трактували таким чином. Співвідношення G-SH/МДА більше $0,2$ свідчить про наявність фізіологічної рівноваги 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 знаходиться 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, внаслідок чого її компоненти спроможні лише частково забезпечити нейтралізацію надлишкових перекисних радикалів. Клінічно це проявляється інтоксикаційним і диспепсичним синдромами, відбувається активація амінотрансфераз, посилюється фіброзування в печінковій тканині.

Величина індексу G-SH/МДА менше $0,15$ свідчить про значні зміни з боку АОС. Робота в напруженому режимі всіх ланок та 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 продуктів пероксидації, відбувається суттєвий ушкоджуючий вплив перекисів на структуру біомембран. У таких хворих стають більш вираженими ознаки інтоксикації, диспепсичного синдрому, виникає жовтяниця, спостерігається значна активація маркерів цитолізу гепатоцитів (АлАТ і АсАТ), прискорюються процеси фіброзування в тканині печінки, розвивається цироз.

Таким чином, значення індексу декомпенсації (G-SH/МДА) більше 0,2 відповідає стану компенсації АОС; 0,19 – 0,16 – стану субкомпенсації та <0,15 – стану декомпенсації АОС.

Враховуючи вищевикладене, проведено розподіл обстежених хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та індексу декомпенсації (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та індексу декомпенсації АОС

Група спостереження	Індекс декомпенсації АОС					
	> 0,2		0,19 – 0,16		< 0,15	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
I - хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	11	12,22 ± 0,12	73	81,11 ± 0,81	6	6,67 ± 0,07
II - хворі із слабо вираженою активністю гепатиту (n=90)	9	10,0 ± 0,1	69	76,67 ± 0,77	12	13,33 ± 0,13
III - хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	5	5,56 ± 0,06	27	30,0 ± 0,3	58	64,44 ± 0,64
IV - хворі з вираженою активністю гепатиту (n=90)	2	2,22 ± 0,02	12	13,33 ± 0,13	76	84,44 ± 0,84

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Отримані дані свідчать про те, що із ростом активності гепатиту збільшується кількість хворих з ознаками декомпенсації в АОС (6 в групі пацієнтів з мінімальною активністю гепатиту та 76 в групі із вираженою активністю гепатиту) 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 (15,6 %) хворих в IV групі спостереження).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між індексом декомпенсації АОС та індексом фіброзу за ДЛШ ($r = -0,993$). Тобто, зменшення показника G-SH/МДА супроводжується підвищенням індексу фіброзу за ДЛШ і клінічно проявляється збільшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ (рис 3.4).

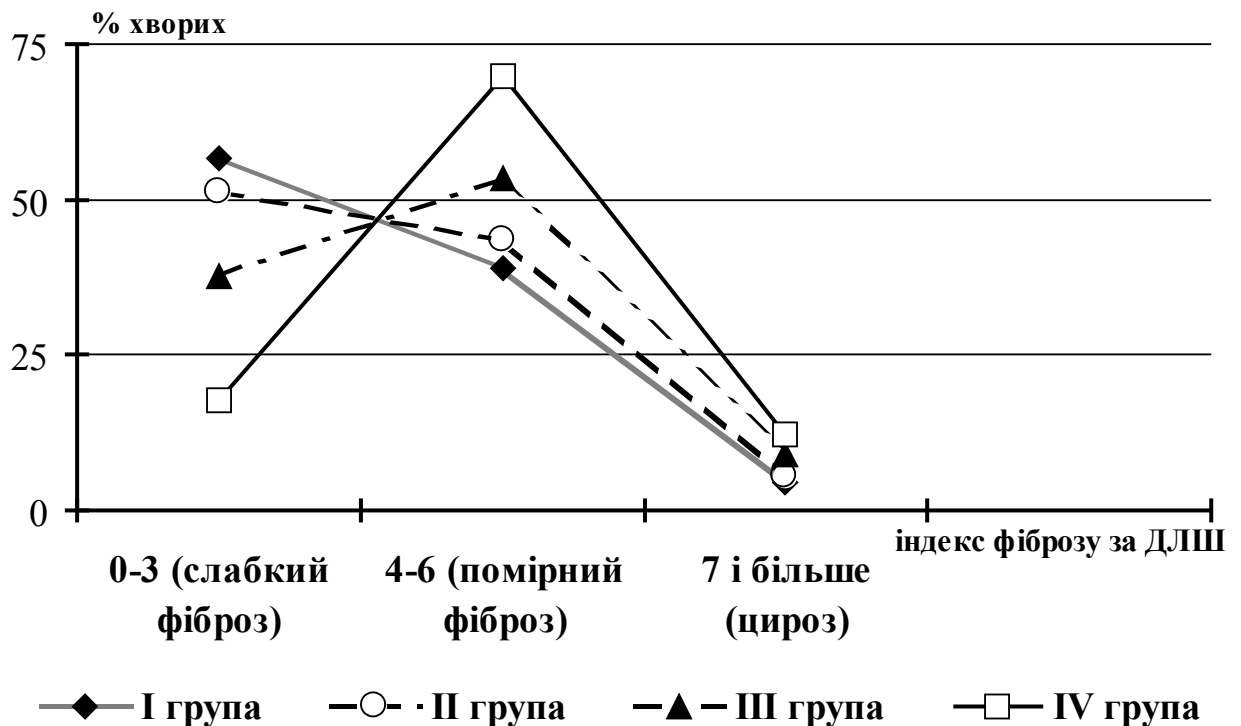


Рис. 3.4. Розподіл хворих на ХГС залежно від активності гепатиту з урахуванням індексу фіброзу за ДЛШ

На нашу думку, запропонований індекс декомпенсації АОС може бути використаним в практичній медицині як показник необхідності призначення лікарських засобів з антиоксидантними властивостями.

Таким чином, результати комплексної оцінки процесів ПОЛ та стану глутатіонової редокс-системи дозволяють зробити висновок про їх безпосередню участь в молекулярних механізмах адаптації в умовах інфікування вірусом гепатиту. Це підтверджується своєрідністю механізмів ПОЛ при різних формах активності патологічного процесу в печінці. Саме вільнорадикальні форми кисню, що генеруються в тканині печінки після втручання та реплікації HCV, призводять до деструкції гепатоцитів внаслідок активації процесів ПОЛ клітинних мембран, а в подальшому – до фіброзу. Дисбаланс в системі ПОЛ/АОС може бути відповідальним за прогресування захворювання, розвиток цирозу печінки, а також виникнення такого грізного ускладнення як гепатоцелюлярна карцинома.

Аналіз функціонального стану системи глутатіону свідчить про наявність особливостей в характері її реагування у відповідь на прискорення вільнорадикальних процесів при різних ступенях активності гепатиту. Так, у хворих з мінімальною активністю гепатиту виявлено незначне зниження концентрації G-SH та одночасне зменшення активності ГР. При помірно вираженій активності гепатиту поряд з посиленням активності ПОЛ зафіксовано більш суттєве зниження функціональної активності системи глутатіону.

Можна припустити, що виявлена недостатність АОС, яка прогресує у міру збільшення активності гепатиту (рис. 3.5, 3.6) свідчить про поглиблення деструктивних процесів в паренхімі печінки внаслідок гіперліпопероксидації.

Результати дослідження системи глутатіону у хворих з вираженою активністю гепатиту свідчать про вкрай низький рівень G-SH та значне зниження активності ГР не лише в порівнянні з показниками практично здорових осіб ($p < 0,05$), а також з результатами, встановленими у хворих з мінімальною, слабко та помірно вираженою активністю гепатиту. Такі зміни свідчать про наявність декомпенсації в функціонуванні глутатіонової протиперекисної системи та необхідності в захисті клітини гепатоцитів від ушкоджуючої дії надлишкових продуктів прискорених процесів ПОЛ. Отже,

наведені дані вказують на порушення рівноваги ПОЛ/АОС та зсув цього співвідношення в бік ПОЛ.

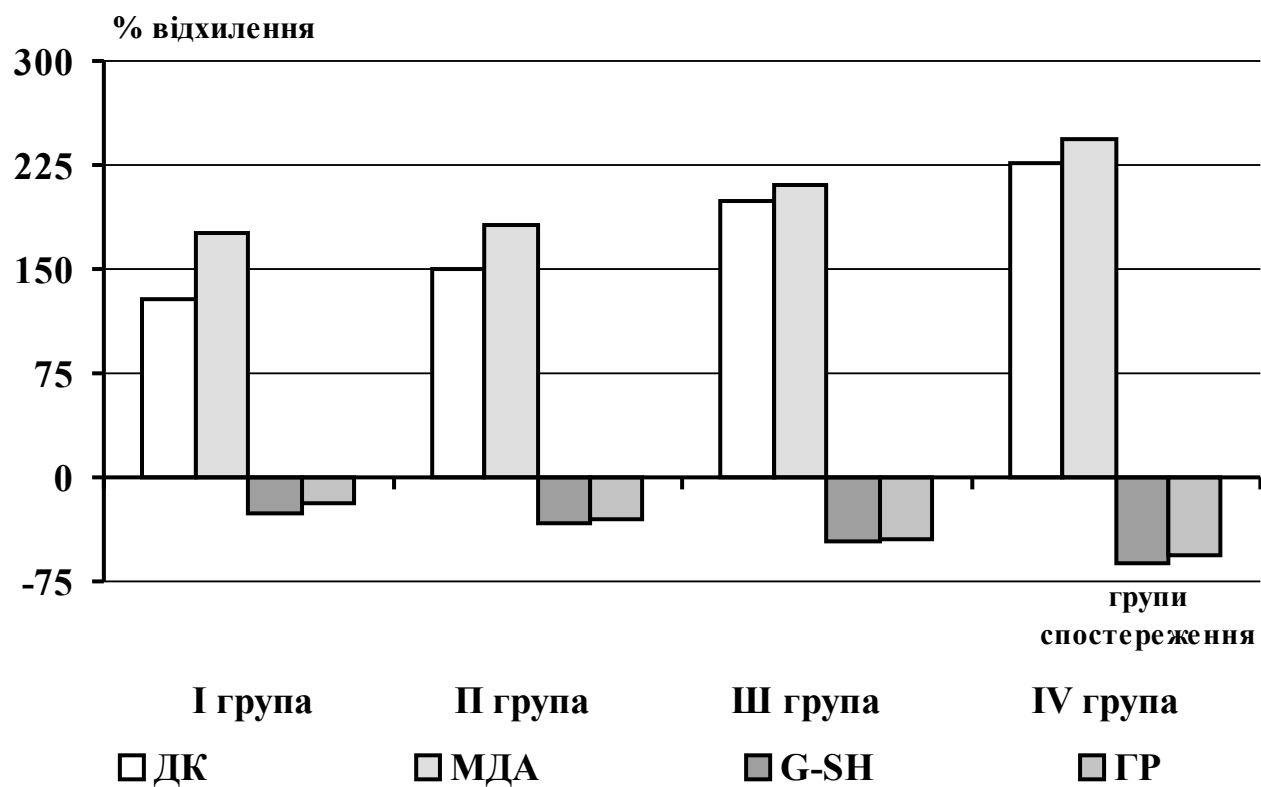


Рис. 3.5. Порушення з боку процесів ПОЛ та АОС в сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

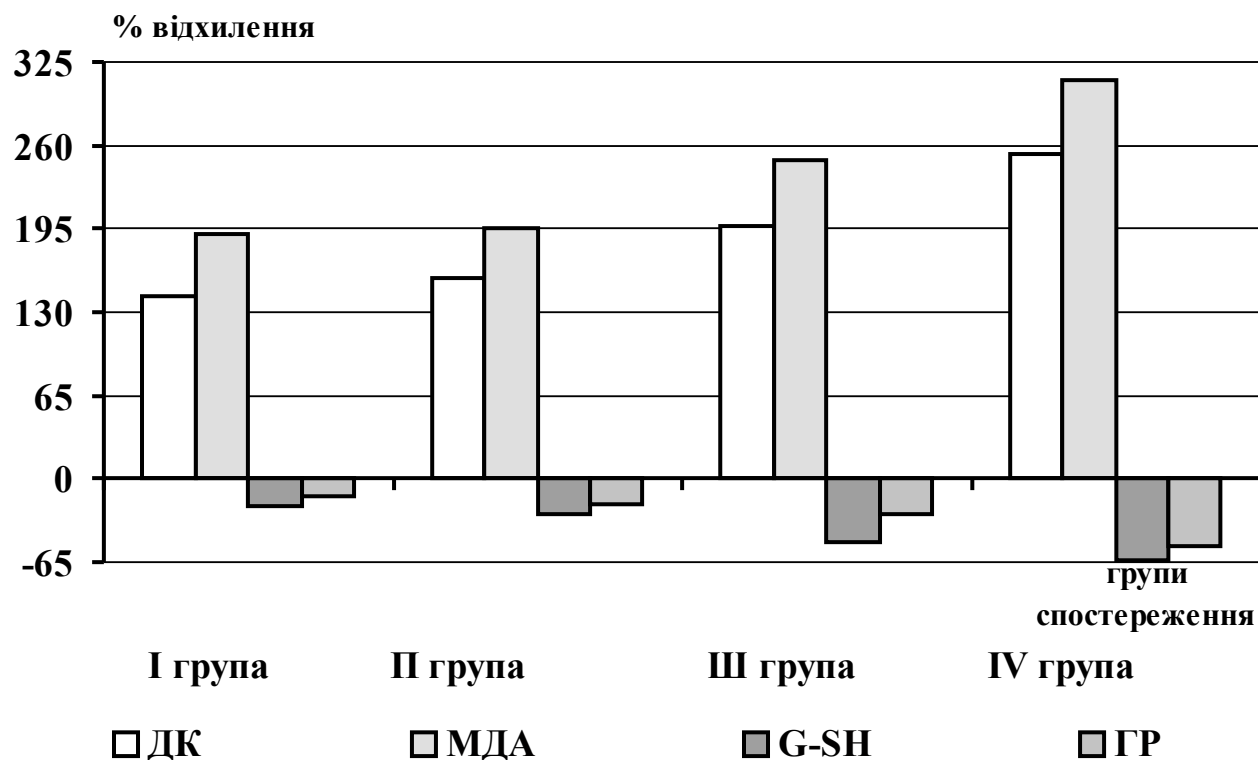


Рис. 3.6. Порушення з боку процесів ПОЛ та АОС в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Декомпенсація, яка відбувається в системі ПОЛ/АОС свідчить про необхідність пошуку та використання в комплексному лікуванні хворих на ХГС препаратів з антиоксидантними властивостями, які здатні компенсувати таке явище.

3.3. Порушення в системі інтерферону у хворих на хронічний гепатит С

Система інтерферону володіє універсальним за своєю суттю механізмом знищення чужорідної ДНК та РНК. Її дія спрямована на розпізнавання, знищення та елімінацію будь-якої чужорідної інформації (віруси, бактерії, хламідії, мікоплазми, патогенні гриби та ін.). IFN перехоплюють репродукцію на стадії, яка є обов'язковою для всіх вірусів –

блокують початок трансляції, тобто синтез віруспецифічних білків, відрізняючи мРНК від білків клітин організму хазяїна.

IFN є представниками регуляторних цитокінів, володіють різноманітними імуномодулюючими ефектами, грають контрольну-регуляторну роль в збереженні імунного гомеостазу. Важливим моментом в роботі системи інтерферону є швидкість включання в активний противірусний захист (через декілька годин після зараження) та збереження тривалості ефектів після цього протягом 1-2 днів. В той час як НК-клітини починають роботу лише на другий день після вірусного зараження, а специфічні механізми захисту – ще пізніше.

Порушення будь-якого з механізмів противірусного захисту призводить до дефектного функціонування системи IFN і проявляється неможливістю реалізації чисельних ефектів IFN та порушенням міжклітинних взаємодій. Це може клінічно маніфестуватися хронічними, рецидивуючими, латентними або персистуючими вірусними інфекціями. В зв'язку з вище викладеним певний інтерес викликає вивчення особливостей функціонування системи інтерферону у хворих на ХГС, її участі в механізмах хронізації та прогресування хвороби.

Інтерфероновий статус досліджували у 360 хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу в печінці та у 50 практично здорових. Оцінку спроможності системи інтерферону проводили за концентрацією сироваткового IFN, здатністю лімфоцитів периферичної крові синтезувати IFN- α та IFN- γ у відповідь на вірусне ураження. Досліджували динаміку вище означених показників залежно від активності амінотрансфераз та показників індексу фіброзу за ДЛШ.

За отриманими результатами у всіх обстежених хворих на ХГС встановлено зміни, які свідчать на дефектність інтерферогенезу (табл. 3.10) у цих хворих. Однак, якщо у пацієнтів з мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту виявлено помірні порушення з боку цих показників, то у

хворих з помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту мали місце більш суттєві порушення в системі інтерферону.

Таблиця 3.10

Вміст сироваткового IFN, здатність лімфоцитів до продукції

IFN- α та IFN- γ у хворих на ХГС

залежно від активності гепатиту ($M \pm m$)

Групи спостереження	Сироватковий IFN, Од/мл	IFN- α , пг/мл	IFN- γ , пг/мл
1	2	3	4
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 із вираженою активністю гепатиту (n=90)	1,68 \pm 0,48	4,65 \pm 0,67**	3,82 \pm 0,16**

Продовж. табл. 3.10

1	2	3	4
Здорові люди (n=50)	2,1 ± 1,03	23,19 ± 3,62	19,74 ± 2,36

П р и м і т к и:

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

При обстеженні здорових осіб встановлено неоднорідність показника концентрації сироваткового IFN, який в середньому складав (2,1 ± 1,03) Од/мл. Так, у 9 (18 %) обстежених означений показник був нижче 1 Од/мл. В той же час у 4 (8 %) осіб відмічалось збільшення рівня сироваткового IFN (вище 16 Од/мл). Також зафіксовані градації показників концентрації IFN- α та IFN- γ , які в середньому складали (23,19 ± 3,62) пг/мл та (19,74 ± 2,36) пг/мл. Так, у 7 (14 %) осіб вміст IFN- α був нижче 10 пг/мл, а у 5 (10 %) осіб вміст IFN- γ був нижче 10 пг/мл. У 3 (6 %) обстежених відмічали збільшення продукції IFN- α (вище 30 пг/мл), у 2 (4 %) – збільшення продукції IFN- γ (вище 25 пг/мл). Індивідуальний аналіз показав, що такі зміни не супроводжувалися будь-якими жалобами, наявністю хронічних захворювань, не були результатом фізичного або емоційного стресу у здорових обстежених.

Цікавими, на наш погляд, є результати проведених досліджень вмісту циркулюючого IFN у хворих на ХГС (див. табл. 3.10). У більшості частини хворих (317 хворих – 88,1 %) отримані дані не мали суттєвої відмінності від показника здорових обстежених (p>0,05). Титр сироваткового IFN, що перевищував 16 Од/мл встановлений у 16 (4,4 %) хворих: 7 представників з I групи, 5 – з II та 4 – з III групи обстеження. Отримані показники не перевищували 1 Од/мл у 27 (7,5 %) хворих: 4 пацієнти з I групи, 3 – з II, 6 – з III групи. Найбільша кількість осіб з низьким значенням сироваткового IFN зареєстрована в IV групі – 14 (15,6 %) хворих на ХГС.

При проведенні статистичної обробки отриманих результатів (див. табл. 3.10) встановлено, що у представників всіх груп дослідження відбувалося зниження здатності лімфоцитів до продукції IFN- α порівняно з практично здоровими ($p < 0,05$). Подальше співставлення даних показало, що показники, отримані у хворих різних груп також вірогідно відрізнялися один від одного ($p < 0,05$). Ступінь зменшення вмісту IFN- α відбувався пропорційно активності гепатиту. Якщо у хворих I групи зменшення IFN- α відбувалося в 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно із здоровими обстеженими, то у хворих II групи – в 2,04 разу ($p < 0,05$), III групи – в 2,9 разу ($p < 0,01$). Найнижчий показник IFN- α встановлено в IV групі спостереження – ($4,65 \pm 0,67$) пг/мл, що майже в 5 разів нижче, ніж у здорових ($p < 0,01$). Встановлений зворотний виражений кореляційний зв'язок між IFN- α і АлАТ ($r = - 0,973$). Хворі на ХГС з вираженою активністю гепатиту частіше скаржилися на загальну слабкість (87 (96,7 %) хворих), диспепсичні розлади (88 (97,8 %) хворих), емоційну лабільність (64 (71,1 %) хворих), тяжкість в правому підребер'ї. Також у представників IV групи зафіксовані найвищі цифри активності АлАТ (більш ніж в 10 разів), середній показник знаходився в межах ($8,09 \pm 1,13$) ммоль/г.л. При проведенні клінічного дослідження у 42 (46,7 %) пацієнтів цієї групи спостерігалася гепатомегалія, у 48 (53,3 %) – гепатоспленомегалія.

Як це видно з рис. 3.7, у всіх обстежених (здорових та хворих на ХГС) спостерігалася переважання IFN- α над IFN- γ .

Динаміка продукції IFN- γ була аналогічною до продукції IFN- α : досліджуваний показник зменшувався у міру прогресування патологічного процесу в печінці. При співставленні результатів дослідження IFN- γ у хворих на ХГС із ступенем активності гепатиту встановлену зворотну виражену кореляційну залежність між цими показниками ($r = - 0,953$): зменшення здатності лімфоцитів до продукції IFN- γ відбувалося у міру зростання активності гепатиту (див. табл. 3.10, рис. 3.7). Так, встановлено зниження

вмісту IFN- γ у пацієнтів I групи в 1,3 разу, II – майже в 2 рази, III – в 2,8 разу в порівнянні із здоровими обстеженими ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Найнижчі цифри IFN- γ зареєстровані в IV групі спостереження (у пацієнтів з вираженою активністю патологічного процесу в печінці): відбувалося зменшення показника IFN- γ в 5,8 разу порівняно з фізіологічною величиною ($p < 0,01$).

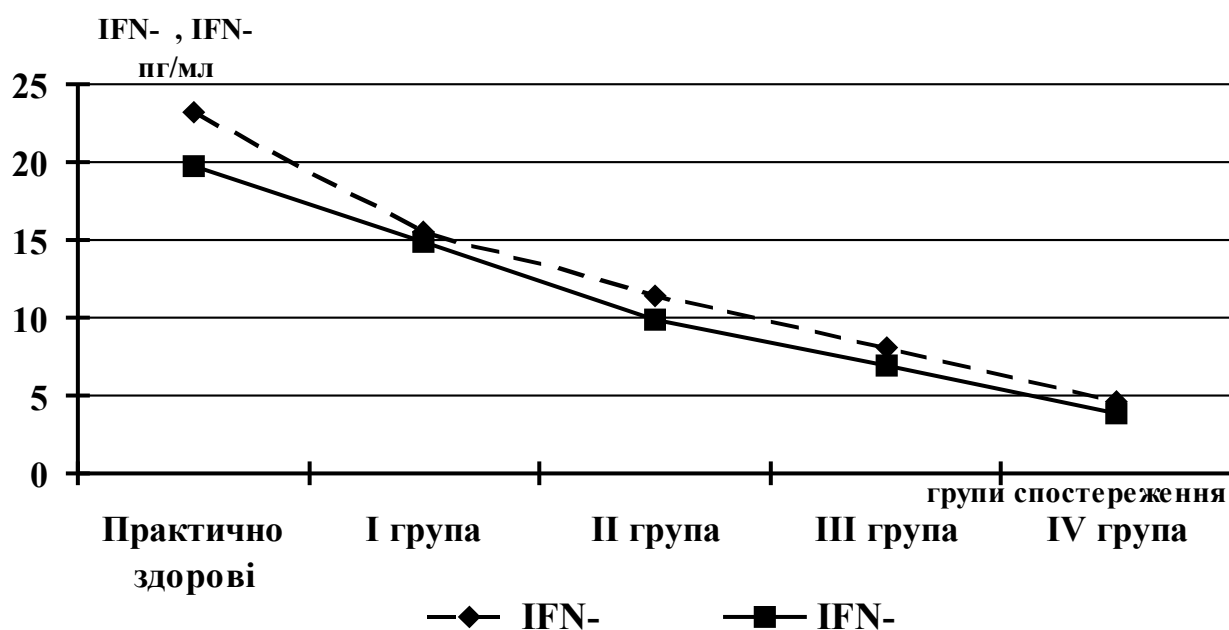


Рис. 3.7. Динаміка здатності лімфоцитів крові до продукції IFN- α та IFN- γ у здорових людей та хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Слід відмітити, що поряд із зниженням вмісту IFN- α та IFN- γ в сироватці крові хворих, відмічалися суттєві порушення з боку печінки, які характеризувалися зростанням активності гепатиту, збільшенням кількості пацієнтів з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки: 39 (43,3%) таких хворих зареєстровано в групі з мінімальною активністю гепатиту, 44 (48,9%) - в групі із слабо вираженою активністю гепатиту, 56 (62,2%) – в групі з помірно вираженою активністю гепатиту та 74 (82,2%) – в групі хворих з вираженою активністю гепатиту (рис. 3.8). Відповідно, в групах спостереження зафіксовано зменшення кількості пацієнтів з ознаками слабого фіброзу за ДЛШ.

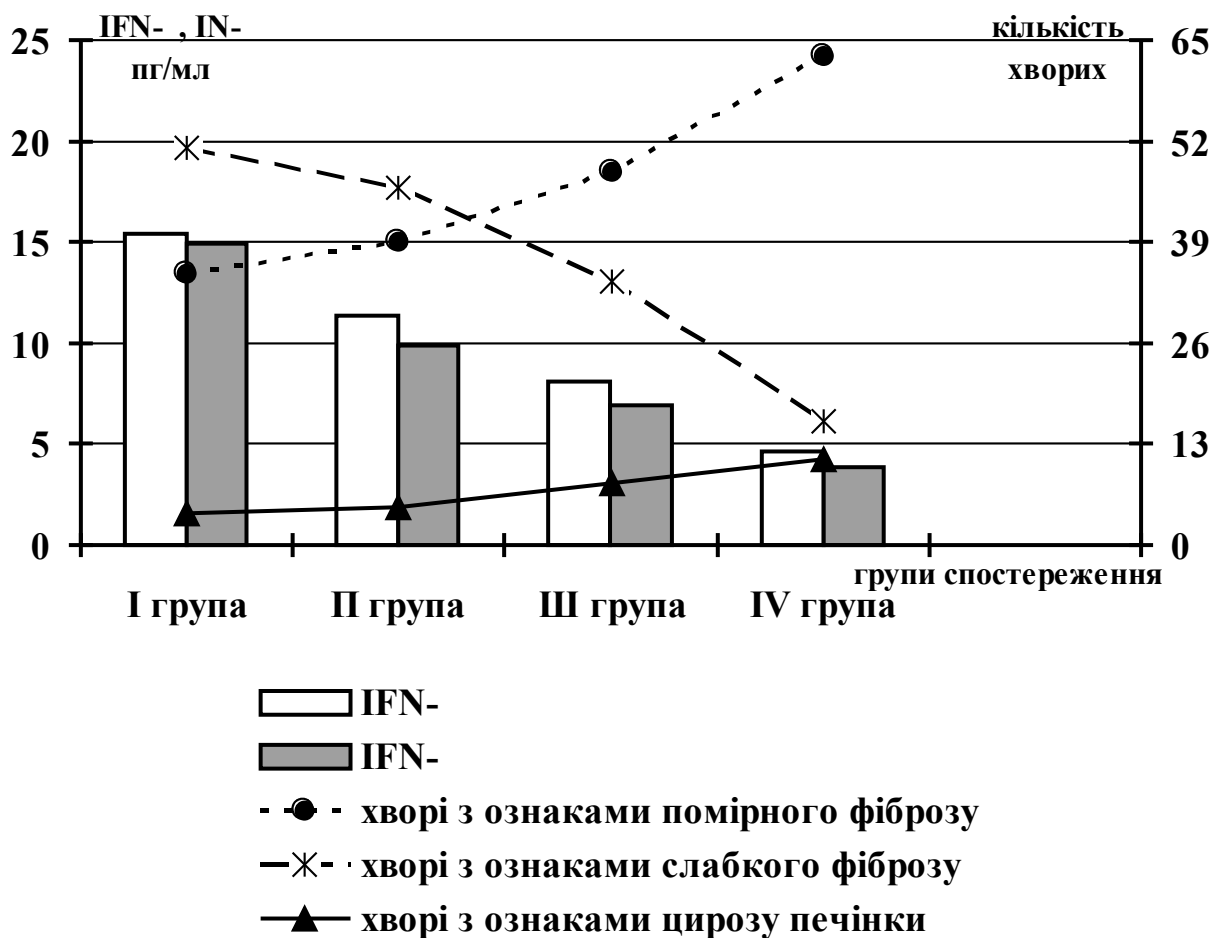


Рис. 3.8. Динаміка вмісту інтерферонів і кількості хворих на ХГС з ознаками слабого фіброзу, помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ залежно від активності гепатиту

Зміни в системі інтерферону корелювали із змінами, які відбувалися з боку ПОЛ/АОС. Так, встановлено зворотний 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 перебігу реакцій ПОЛ та накопичення активних радикалів супроводжується зростаючою недостатністю в системі інтерферону (рис. 3.9).

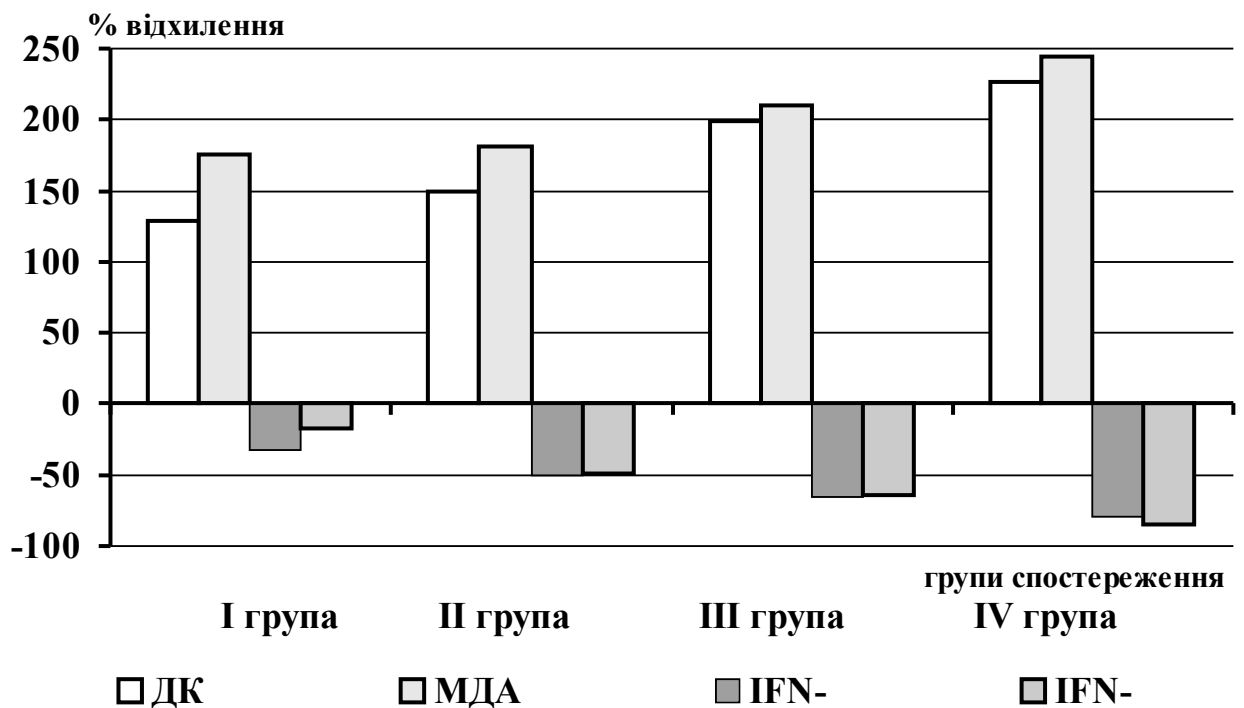


Рис. 3.9. Динаміка вмісту продуктів ПОЛ, вмісту інтерферонів у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

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 даному випадку встановлено прямий кореляційний зв'язок, сила якого розцінювалася як виражена. Отже, прогресуюча недостатність в системі антиоксидантного захисту організму хворих на ХГС супроводжується зростаючою недостатністю в системі інтерферону (рис. 3.10).

Таким чином, у хворих на ХГС відмічені суттєві порушення в системі інтерферону. При чому, титри сироваткового IFN у переважної більшості

обстежених коливалися в межах фізіологічних величин. Основні зсуви відбувалися з боку IFN- α та IFN- γ , що свідчить про зниження інтерферонпродукуючої спроможності клітин при хронічній HCV-інфекції. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ступенем порушень в системі IFN та ступенем активності гепатиту у хворих на ХГС: найбільш високі цифри вмісту IFN- α та IFN- γ супроводжуються мінімальною активністю гепатиту; найменша продукція IFN- α та IFN- γ зафіксована у пацієнтів з вираженою активністю ХГС.

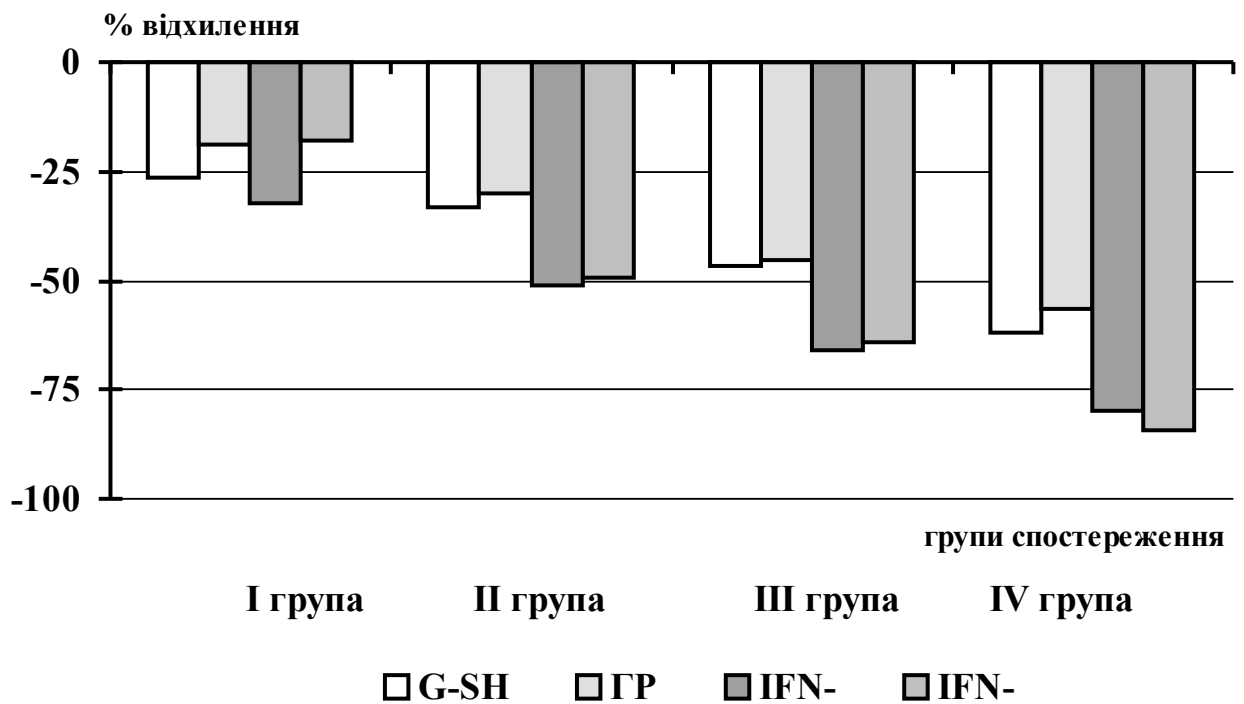


Рис. 3.10. Динаміка концентрації G-SH, активності ГР крові, вмісту інтерферонів у сироватці хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Слід відмітити наявність кореляційного зв'язку між процесами ВРО, антиоксидантною та імунною системами, зокрема, системою інтерферону. Механізм регуляції цих систем в умовах дії чужорідного патогену (HCV) можна представити наступним чином. Проникнення та подальша реплікація HCV сприяють індукції реакцій ВРО в клітинах, які знаходяться у вогнищі запалення; включаються механізми клітинної активації, що призводить до

ініціації системи антиоксидантного захисту. Однак, на певному етапі розвитку патологічного процесу розвивається функціональна декомпенсація АОС. Ця система стає неспроможною протистояти та нейтралізувати активні форми кисню (у хворих на ХГС з вираженою активністю гепатиту). Зниження активності АОС сприяє формуванню більш високого рівня ПОЛ, що призводить до надлишкового радикалоутворення в клітинах, в т.ч. в імунокомпетентних клітинах. Відбувається порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, що призводить до дефектності функціонування клітин, в тому числі тих, які повинні відповідати синтезом ІFN на проникнення чужорідного патогену. Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГС активація процесів ПОЛ супроводжувалася прогресуючою недостатністю в системі інтерферону. Описані зміни можуть бути причиною прогресування ХГС, розвитку цирозу та появи такого грізного ускладнення, як гепатоцелюлярна карцинома.

3.4. Показники цитокінової мережі у хворих на хронічний гепатит С

Як один з механізмів розвитку патологічного процесу в печінці при ХГС розглядається порушення Т-клітинної відповіді, а саме дисбаланс в співвідношенні Th1- та Th2–лімфоцитів та цитокінів, що ними секретуються. В основі механізму дії цитокінів знаходиться їх здатність впливати на диференцію, проліферацію та загибель клітин. Цитокіни продукуються місцево і тимчасово, являються медіаторами імунної відповіді, відрізняються каскадністю репродукції.

Цитокіни - локальні медіатори. Більшість з них утворюються в невеликій кількості в нормі місцево, практично не поступають в кров та не викликають системних ефектів. Але, принцип локальності порушується при виникненні патології, яка супроводжується генералізованою активацією

імунної системи. Таке явище спостерігається при інтенсивних або тривалих запальних процесах. Тому вивчення рівня цитокінів має важливе значення для створення об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, про активність різних імунокомпетентних клітин, про тяжкість та прогресування патологічного процесу.

Результати проведених досліджень показників цитокінової мережі свідчать, що при ХГС відбуваються суттєві порушення продукції основних її представників.

IL-1 β - ендogenous біологічний активний медіатор неспецифічної дії. Цей цитокін одним з перших включається у відповідну захисну реакцію організму за умов наявності вірусної інфекції. IL-1 β здатний активувати Т- і В-лімфоцити, посилювати їх цитотоксичні властивості.

Вміст IL-1 β був підвищеним у всіх обстежених хворих на ХГС (табл. 3.11). Так, встановлено збільшення продукції цього цитокіну у хворих з мінімальною активністю патологічного процесу в 1,4 разу ($p < 0,01$), а у хворих із слабо вираженою активністю – в 1,7 разу ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими. Однак, не зафіксовано достовірних відмінностей при проведенні порівняльного аналізу даних, отриманих в I та II групах спостереження ($p > 0,05$). В групах хворих, де діагностовано помірну та виражену активність гепатиту відмічено більш суттєве підвищення концентрації IL-1 β . Ступінь збільшення вмісту IL-1 β складав відповідно 4,3 та 5,7 порівняно з показником здорових обстежених ($p < 0,05$). Отже, в сироватці крові хворих на ХГС має місце підвищення рівня IL-1 β , ступінь якого зростає разом з активацією патологічних змін в тканині печінки. Найбільш високий показник IL-1 β – $(228,75 \pm 12,41)$ пг/мл зафіксований в IV групі хворих, де встановлено виражену активність гепатиту. В цій групі також зареєстровано максимальну кількість хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки – 74 (82,2 %).

IL-2 належить до основних Т-клітинних ростових факторів, що визначають проліферацію і диференціювання Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій. Продукцію IL-2 стимулює IL-1 β . IL-2 здатний власно регулювати свій синтез аутокринно шляхом підвищення експресії рецепторів IL-2 на Т- і В-клітинах.

Таблиця 3.11

**Показники вмісту IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF, IL-8 та IL-12
в сироватці крові хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту (M \pm 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 помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група – хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
IL-1 β , пг/мл	55,91 \pm 6,73**	67,90 \pm 5,11*	174,29 \pm 9,35*	228,75 \pm 12,41*	40,26 \pm 2,53
IL-2, пг/мл	41,54 \pm 3,07*	46,73 \pm 4,23*	74,38 \pm 5,24*	101,22 \pm 8,68*	35,18 \pm 1,27
IL-6, пг/мл	9,96 \pm 1,42**	14,39 \pm 2,81	31,34 \pm 2,76	50,43 \pm 3,81*	6,15 \pm 0,73
TNF, пг/мл	59,57 \pm 2,39*	64,30 \pm 7,28*	151,06 \pm 9,27*	184,56 \pm 10,37*	35,91 \pm 1,21
IL-8, пг/мл	109,92 \pm 5,51*	144,24 \pm 9,73*	264,83 \pm 10,29	301,07 \pm 12,05	67,56 \pm 2,83
IL-12, пг/мл	342,68 \pm 11,32*	427,14 \pm 10,62*	463,89 \pm 12,62*	549,08 \pm 12,41	231,84 \pm 9,78

П р и м і т к и:

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

При дослідженні IL-2 встановлено підвищення його продукції у всіх обстежених хворих на ХГС (див. табл. 3.11), ступінь зростання якої залежав від активності гепатиту. Якщо у пацієнтів з мінімальною активністю гепатиту кратність збільшення рівня IL-2 (порівняно з фізіологічними показником) складала 1,2, у пацієнтів із слабо вираженою активністю

гепатиту – 1,3, то у пацієнтів з помірно вираженою активністю гепатиту – 2,1 ($p < 0,05$). Найбільший показник – $(101,22 \pm 8,68)$ пг/мл, що в 2,9 разу перевищувало результат здорових обстежених, встановлено у пацієнтів з підвищенням активності АлАТ більш, ніж в 10 разів.

Слід відмітити, що значне збільшення кількості ІЛ-2 та висока активність АлАТ в ІV групі хворих супроводжувалися найбільш вираженими клінічними проявами ХГС. 87 (96,7 %) хворих цієї групи скаржилися на адинамію, загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності, емоційну лабільність. У 88 (97,8 %) пацієнтів спостерігали диспепсичні явища у вигляді відчуття важкості в правому підребер'ї, нудоти, періодичної блювоти, відчуття гіркоти в роті, дисбактеріозу. У 45 (50 %) хворих відмічали помірну жовтушність шкірних покривів та склер. При об'єктивному обстеженні у 42 (46,7 %) хворих знайдено збільшення розмірів печінки, а у 48 (53,3 %) хворих – збільшення розмірів печінки та селезінки.

При проведенні статистичного аналізу встановлений прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-2 та АлАТ, яка характеризує ступінь запального процесу в печінці ($r = 0,993$). Сила такого зв'язку розцінена, як виражена. Тобто, поступове збільшення показника ІЛ-2 відбувалося разом із збільшенням активності гепатиту.

Враховуючи те, що ІЛ-1 β бере участь в ініціації синтезу ІЛ-2 можна зробити висновок, що підвищена продукція ІЛ-1 β призводить до активації синтезу ІЛ-2 у хворих на ХГС, ступінь виразності якої пов'язаний із ступенем активності патологічного процесу в печінці.

При розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ встановлено, що збільшення кількості хворих на ХГС з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки відбувалося паралельно із зростанням продукції ІЛ-1 β і ІЛ-2 (рис. 3.11).

ІЛ-6 схожий за своїми властивостями з ІЛ-1 β . В процесі синтезу ІЛ-6 беруть участь гепатоцити, клітини Купфера, епітеліальні клітини внутрішньопечінкових жовчних протоків. Одним з факторів ініціації синтезу

IL-6 є IL-1 β .

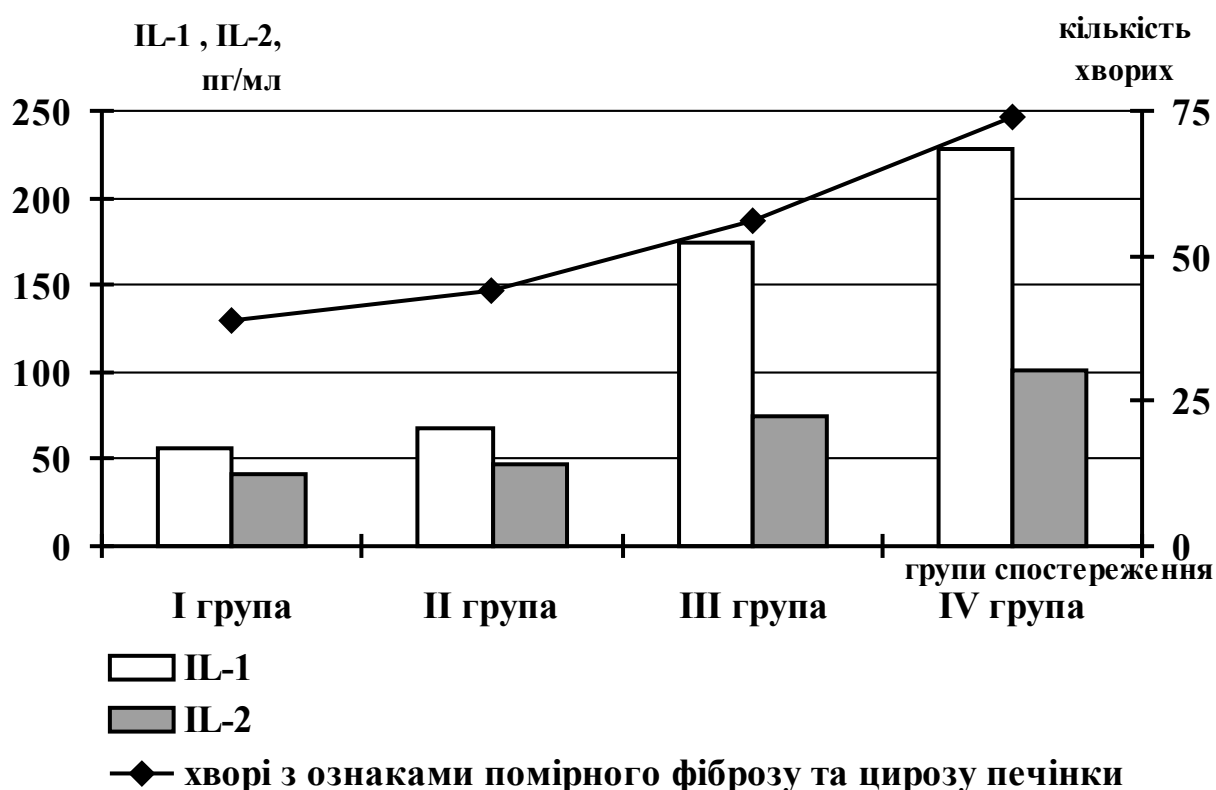


Рис. 3.11. Динаміка вмісту IL-1 β , IL-2 та кількості хворих на ХГС з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки залежно від активності гепатиту

У обстежених хворих на ХГС встановлено односпрямованість змін концентрації IL-1 β та IL-6 (див. табл. 3.11). Але, зростання продукції IL-6 відбувалося більш активно, ніж IL-1 β (рис. 3.12). Тобто, синтез IL-6, як і синтез IL-1 β , стає більш активним за умов підвищення активності гепатиту.

Враховуючи те, що IL-6 має важливе значення при розвитку запальних, імунних, метаболічних, проліферативних процесів, проведено кореляційний аналіз між вмістом IL-6 та продуктами ПОЛ – ДК ($r= 0,973$) та МДА ($r= 0,863$); IL-6 та компонентами глутатіонової протиперекисної системи – G-SH ($r= -0,913$) та ГР ($r= -0,933$). Таким чином, має місце прямий виражений кореляційний

зв'язок між ІЛ-6 та ДК і МДА; зворотний кореляційний зв'язок – між ІЛ-6 та G-SH і ГР. Вище викладене свідчить про те, що продукція ІЛ-6 збільшується у міру зростання інтенсивності процесів ПОЛ та зниження активності АОС в крові хворих на ХГС. Клінічними проявами таких змін були: інтоксикаційний і диспепсичний синдроми, тяжкість в правому підребер'ї, гепатомегалія або гепатоспленомегалія, які посилювалися у міру прогресування запального процесу в печінковій тканині.

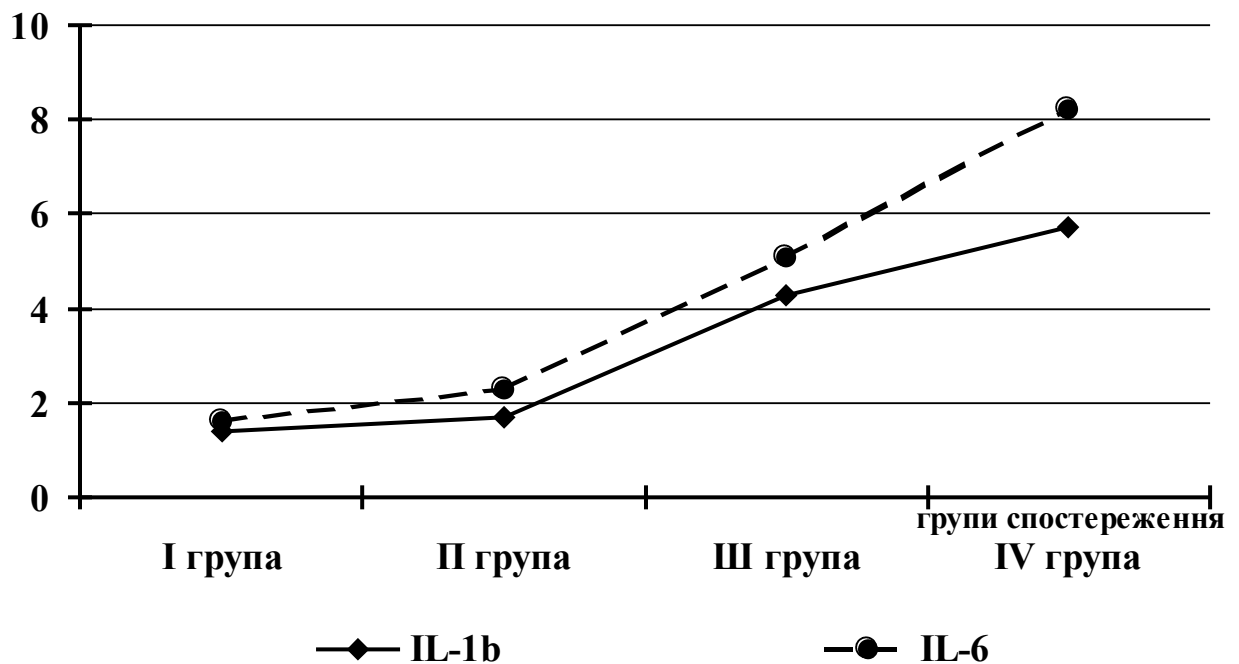


Рис. 3.12. Кратність підвищення вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

TNF є багатофункціональним цитокином, який грає ключову роль при розвитку місцевих і загальних, системних патологічних процесів. TNF регулює інтенсивність імунної відповіді, активує Т- і В-лімфоцити, НК-клітини, бере участь в процесі апоптозу ушкоджених (в тому числі, вірусом) клітин. TNF, з одного боку, є необхідним для проліферації гепатоцитів і попередження процесу апоптозу при регенерації печінки. З іншого боку –

TNF є медіатором гепатотоксичності при бактеріальних, вірусних і токсичних ураженнях.

За результатами проведеного дослідження (див. табл. 3.11) встановлено, що вміст TNF в сироватці крові хворих підвищувався пропорційно активності патологічного процесу в печінці і був найбільшим у випадках високої активності сироваткової АлАТ. Нормальна активність АлАТ супроводжувалася підвищенням кількості TNF лише в 1,7 разу порівняно зі здоровими, що складало $(59,57 \pm 2,39)$ пг/мл; підвищенню активності АлАТ до 3 разів відповідало значення TNF $(64,3 \pm 7,28)$ пг/мл, що в 1,8 разу перевищувало фізіологічний показник. При активації АлАТ до 10 разів спостерігалось збільшення синтезу TNF в 4,2 разу – $(151,06 \pm 9,27)$ пг/мл, а при активації АлАТ більш ніж в 10 разів відзначено найвищий вміст TNF, який дорівнювався $(184,56 \pm 10,37)$ пг/мл і в 5,1 разу перевищував показник здорових обстежених. Проведення порівняльного аналізу показало, що різниця між показниками в I та II групах була незначною ($p > 0,05$). При співставленні результатів хворих та практично здорових в усіх випадках відмінності були вірогідними ($p < 0,05$).

Встановлений зв'язок між вмістом TNF та інтенсивністю процесу фіброзоутворення. Посилення фіброзування супроводжувалося підвищенням концентрації TNF у сироватці крові хворих на ХГС. Так, при значенні TNF $(59,57 \pm 2,39)$ пг/мл ознаки помірного фіброзу та цирозу встановлені сумарно у 39 (43,3 %) хворих; при значенні TNF $(64,3 \pm 7,28)$ пг/мл – у 44 (48,9 %) хворих; при значенні TNF $(151,06 \pm 9,27)$ пг/мл – 56 (62,2 %) хворих; при значенні TNF $(184,56 \pm 10,37)$ пг/мл – у найбільшій кількості хворих – 74 (82,2 %) (рис. 3.13).

Таким чином, високий вміст цього цитокіну є негативною ознакою, що свідчить про високий рівень активності процесу фіброзоутворення в печінковій тканині.

Інтерферони через збільшення утворення TNF впливають на перебіг імунного запалення, сприяючи тим самим елімінації вірусу. Хоча у обстежених хворих на ХГС спостерігалось збільшення вмісту TNF у сироватці крові, воно, на фоні зниження функціональної активності інтерференової системи було недостатнім для виділення HCV з організму хворих. Встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між продукцією TNF та IFN- α ($r = -0,943$), TNF та IFN- γ ($r = -0,913$). Тобто, зростання продукції TNF перебігає разом із прогресуючою недостатністю інтерферогенезу (рис. 3.14).

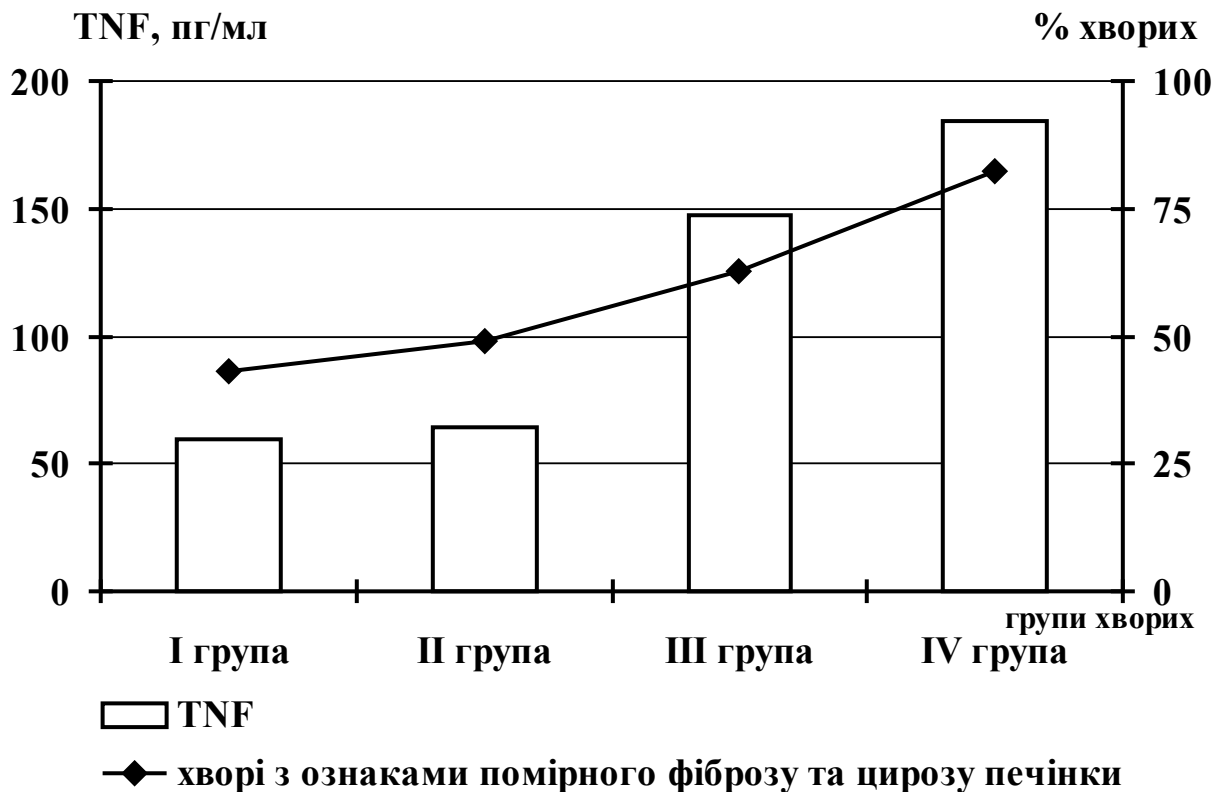


Рис. 3.13. Динаміка вмісту TNF і відсоток хворих на ХГС з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки залежно від активності гепатиту

IL-1 β та TNF є найбільш сильними індукторами синтезу IL-8. Продукція цього цитокіну починається у відповідь на різноманітні екзогенні та ендогенні стимулятори, які з'являються у вогнищі запалення під час розвитку локальної запальної реакції. IL-8 здатний полегшувати процес міграції нейтрофілів у вогнище запалення. Активуючі нейтрофіли, IL-8

сприяє їх дегрануляції, викиду лізосомальних ферментів, лейкотрієнів і реактивних метаболітів кисню, які, в свою чергу, володіють ушкоджуючою дією на клітинні мембрани. Активовані нейтрофіли також самі починають продукувати IL-8, що призводить до посилення патологічних порушень.

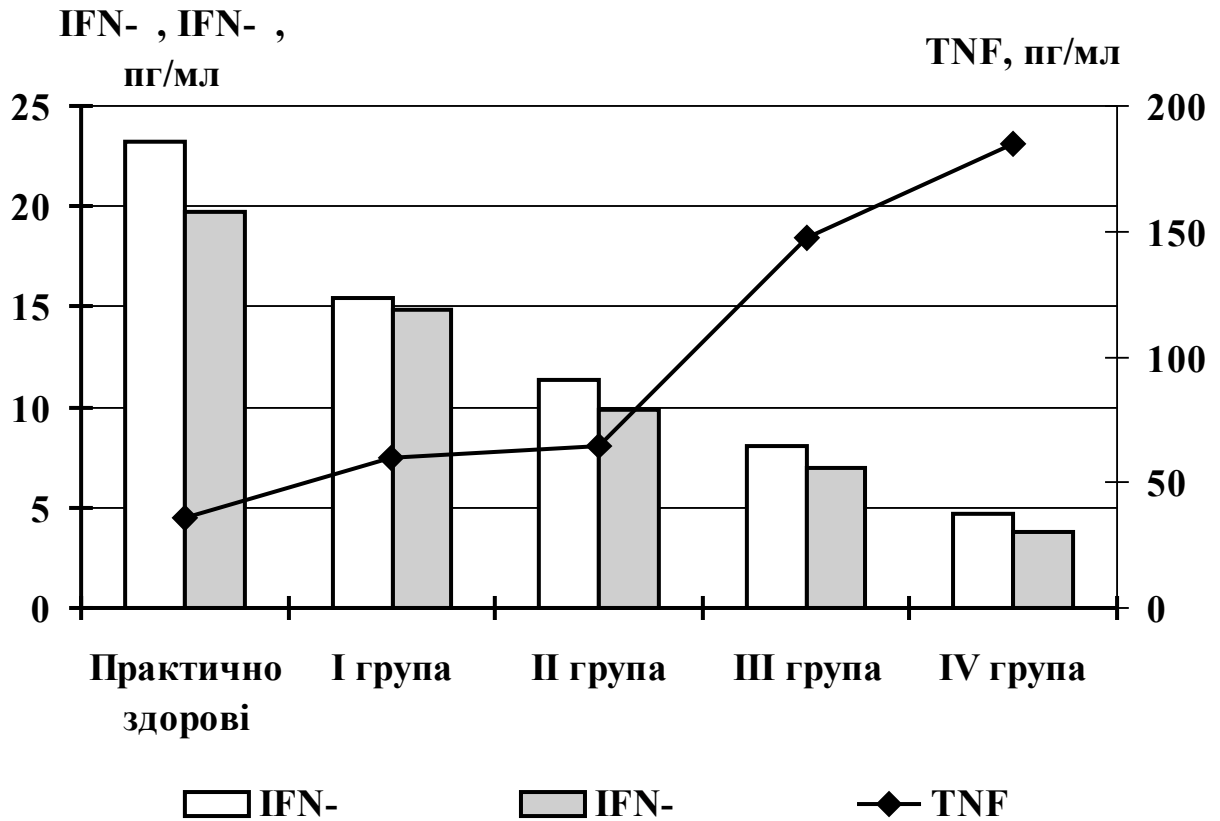


Рис. 3.14. Вміст TNF та інтерферонів у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Зміни концентрації IL-8 встановлено у всіх обстежених хворих на ХГС (див. табл. 3.11). Підвищення вмісту цього цитокіну зареєстровано у пацієнтів I, II, III і IV груп спостереження. Найбільш високі цифри цього показника – $(301,07 \pm 12,05)$ пг/мл, що в 4,4 разу більше, ніж у здорових встановлені в групі хворих з вираженою активністю патологічного процесу в печінці ($p < 0,05$).

Оцінюючі кореляційні зв'язки між рівнем прозапальних цитокінів, слід відмітити наявність прямого зв'язку між рівнем TNF та IL-8 ($r = 0,993$), IL-1 β та IL-8 ($r = 0,993$), сила зв'язку в обох випадках розцінена як виражена.

Також встановлено кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та АлАТ ($r= 0,993$). Зв'язок був прямий, виражений. Тобто, підвищення синтезу ІЛ-8 супроводжується підвищенням активності АлАТ.

Проведення статистичного аналізу показало існування прямого кореляційного зв'язку між кількістю ІЛ-8 та концентрацією продуктів ПОЛ: ІЛ-8 та ДК ($r= 0,993$), ІЛ-8 та МДА ($r= 0,863$). Сила такого зв'язку була вираженою.

Встановлені порушення мали також кореляційний зв'язок із змінами, які відбувалися в глутатіоновій протиперекисній системі у відповідь на надлишкову кількість продуктів ПОЛ (табл. 3.5, 3.7). В сироватці крові та еритроцитах хворих виявлено зниження концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та пригнічення активності ферменту ГР. Кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та G-SH ($r= -0,963$), між ІЛ-8 та ГР ($r= -0,983$) є зворотнім (рис 3.15).

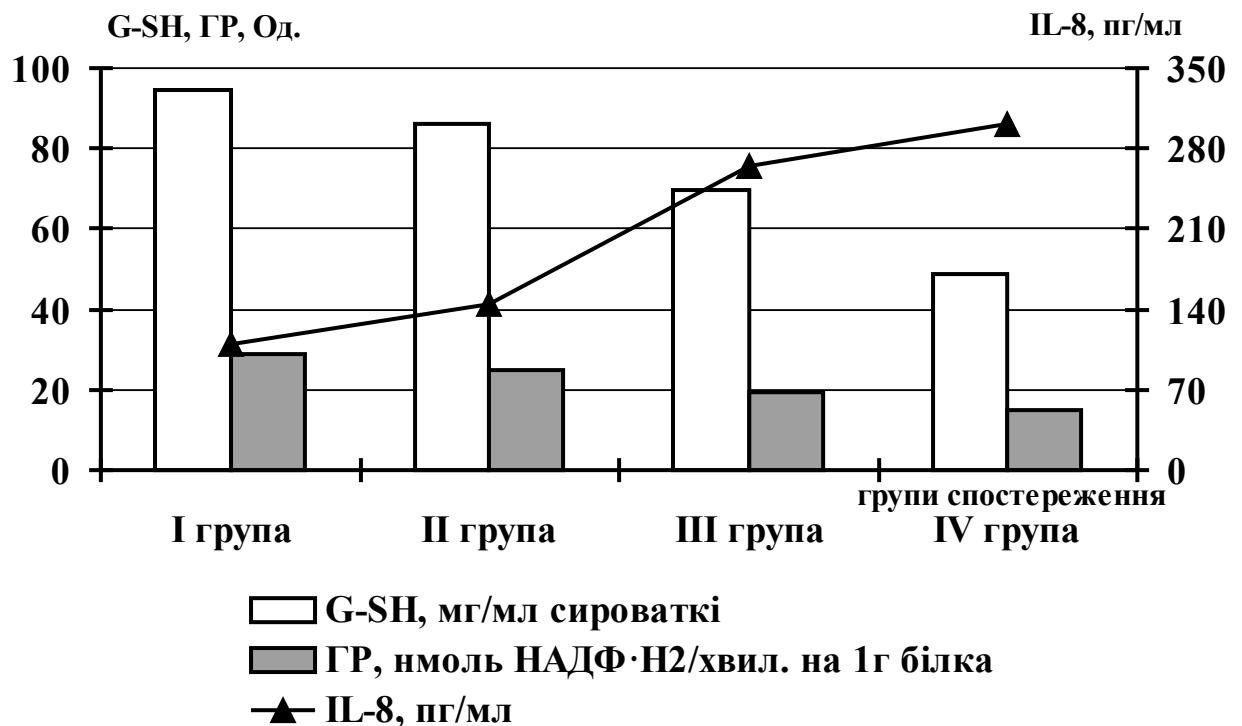


Рис. 3.15. Динаміка концентрації G-SH, активності ГР і вмісту ІЛ-8 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Клінічно описані порушення проявлялися ознаками інтоксикації, диспепсичного, астено-вегетативного синдрому різного ступеня виразності. За об'єктивними даними, у хворих виявляли збільшення розмірів печінки або печінки і селезінки. Кількість таких хворих збільшувалася у міру зростання активності гепатиту, інтенсифікації процесів ПОЛ, прогресування недостатності в АОС і підвищення продукції хемокіну – IL-8.

IL-12 здатний активувати проліферацію, диференціювання NK-клітин та T-лімфоцитів, підвищувати їх цитотоксичну активність і продукцію інших цитокінів, зокрема TNF. Головний ефект IL-12 – індукція синтезу IFN- γ . При цьому синтезований IFN- γ починає потенціювати синтез IL-12 макрофагами.

Динаміка вмісту IL-12 у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту представлено в таблиці 3.11. Слід відмітити, що показник кількості цього цитокіну був підвищеним в сироватці крові хворих усіх груп спостереження. Найвищі цифри отримано у пацієнтів з вираженою активністю гепатиту – зареєстровано збільшення вмісту IL-12 в 2,4 разу в порівнянні з показником здорових осіб ($p < 0,05$). В групі хворих з мінімальною активністю гепатиту цей показник збільшувався в 1,5 разу; із слабо вираженою активністю – в 1,8 разу; з помірно вираженою активністю гепатиту - кількість IL-12 підвищувалася вдвічі. В усіх групах спостереження рівень IL-12 вірогідно відрізнявся від даних, отриманих у здорових людей ($p < 0,05$).

Зіставлення змін рівня IL-12 зі ступенем тяжкості ХГС дозволяє зробити висновок про наявність чіткої тенденції до підвищення продукції IL-12 у міру зростання активності гепатиту. Аналізуючи отримані дані, нами виявлений прямий виражений кореляційний зв'язок між рівнем IL-12 та TNF ($r = 0,913$). Тобто, у хворих на ХГС високий рівень IL-12 супроводжується підвищенням продукції TNF.

Також встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок продукції IL-12 та IFN- γ ($r = -0,993$). Можна припустити, що підвищений

рівень прозапального ІЛ-12 є недостатнім для повноцінної індукції синтезу ІFN- γ в умовах HCV-інфекції (рис. 3.16). Це, в свою чергу, може бути одним з факторів дефектної реакції імунної системи у відповідь на проникнення HCV до організму хворого.

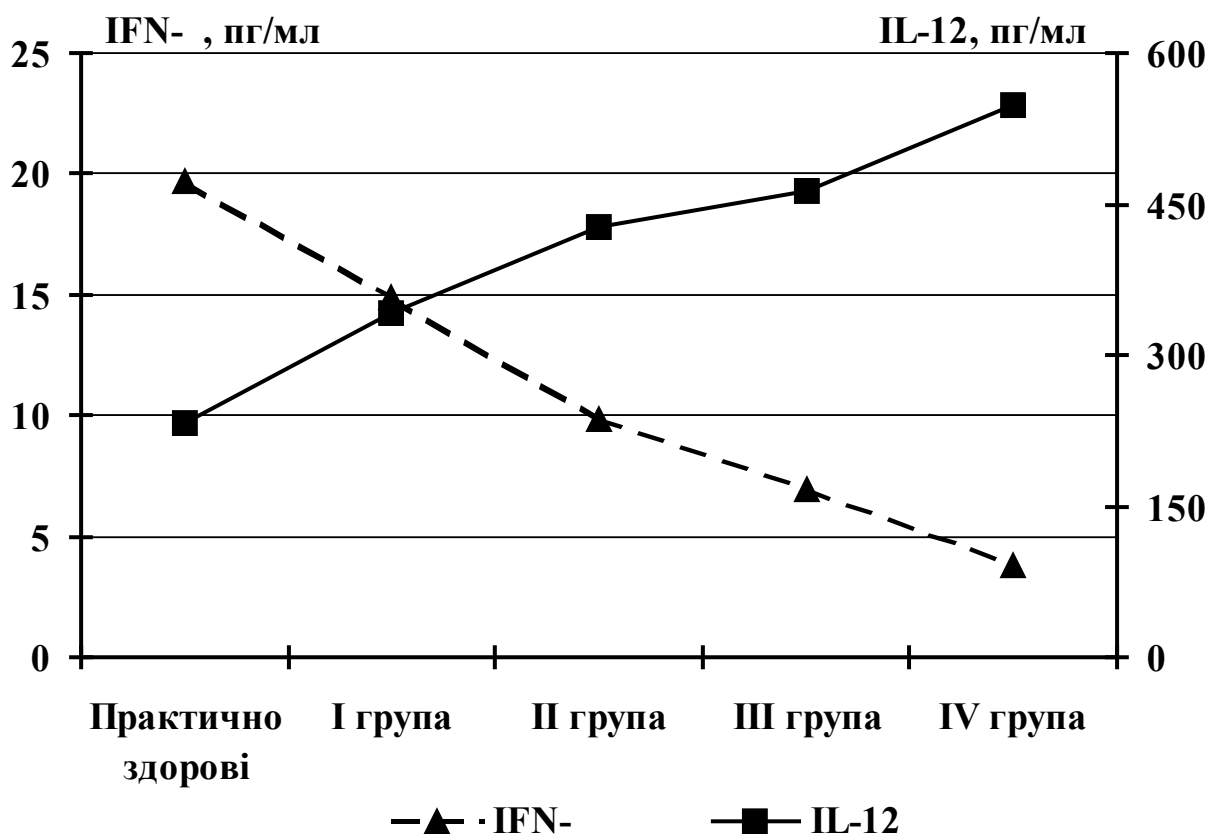


Рис. 3.16. Динаміка вмісту ІЛ-12 і ІFN- γ у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

В таблиці 3.12 представлено динаміку продукції TGF- β 1 у обстежених хворих на ХГС залежно від активності гепатиту. Цей цитокін є одним з центральних компонентів системи росту гепатоцитів, формування фіброзу та контролю апоптозу. TGF- β 1 блокує індуковане ІFN- γ посилення синтезу TNF, який є необхідним для стимуляції продукції нітроксидних радикалів, які стимулюють внутрішньоклітинне знищення мікроорганізмів. До того ж, TGF- β 1 здатний проявляти протизапальну активність, він є вагомим профіброгенним фактором. Тому вивчення вмісту TGF- β 1 у хворих на ХГС залежно від активності АлАТ, процесу фіброзування та комплексної оцінки

стану ПОЛ/АОС може дозволити скласти більш повне уявлення про роль цитокінової мережі в механізмах формування патологічного процесу в печінці.

Таблиця 3.12

**Показники вмісту TGF- β 1, IL-4, IL-10 та IL-1Ra
в сироватці крові хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту (M \pm m)**

Цитокін	I група – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=90)	II група – хворі із слабко 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)
TGF- β 1, пг/мл	3292,83 \pm 273,67*	3696,17 \pm 284,58*	4005,52 \pm 364,42*	865,95 \pm 51,26*	1276,31 \pm 108,54
IL-4, пг/мл	73,77 \pm 6,25*	56,81 \pm 5,41*	31,54 \pm 4,12*	15,09 \pm 2,34*	20,17 \pm 1,80
IL-10, пг/мл	27,92 \pm 2,88*	24,21 \pm 1,60*	15,57 \pm 1,06**	11,82 \pm 1,67**	18,29 \pm 0,57
IL-1Ra, пг/мл	1261,53 \pm 74,20*	1432,29 \pm 76,61*	847,34 \pm 69,86**	724,26 \pm 53,42*	981,45 \pm 49,87
IL-1 β / IL- 1Ra	0,044 \pm 0,001*	0,047 \pm 0,001*	0,206 \pm 0,001*	0,316 \pm 0,002*	0,041 \pm 0,001

П р и м і т к и:

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

Слід відмітити, що підвищення рівня TGF- β 1 різного ступеня виразності встановлено у хворих I, II і III груп спостереження (див. табл. 3.12). Так, у пацієнтів з мінімальною активністю гепатиту встановлено збільшення вмісту цього цитокіну в 2,6 разу, у хворих із слабко вираженою активністю гепатиту – в 2,9 разу, у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – в 3,1 разу порівняно із здоровими обстеженими (p<0,05). У хворих з вираженою активністю гепатиту (середнє значення показника АЛАТ дорівнювало (8,09 \pm 1,13) ммоль/г-л) відбувалося суттєве зниження продукції TGF- β 1: середня величина цього показника складала (865,95 \pm 51,26) пг/мл,

що було в 1,5 разу менше, ніж у здорових людей ($p < 0,05$). Тобто, найвищі цифри рівня TGF- β 1 – ($4005,52 \pm 364,42$) пг/мл спостерігалися у хворих з підвищенням активності АЛАТ в 3-10 разів, найнижчі – у пацієнтів з підвищенням активності АЛАТ більш ніж в 10 разів.

Зміни з боку ростового цитокіну TGF- β 1 відбувалися поряд із змінами TNF, синтез якого він, за своїми властивостями, здатний блокувати. Однак, динаміка рівня цих представників цитокінової мережі була різною (рис. 3.17).

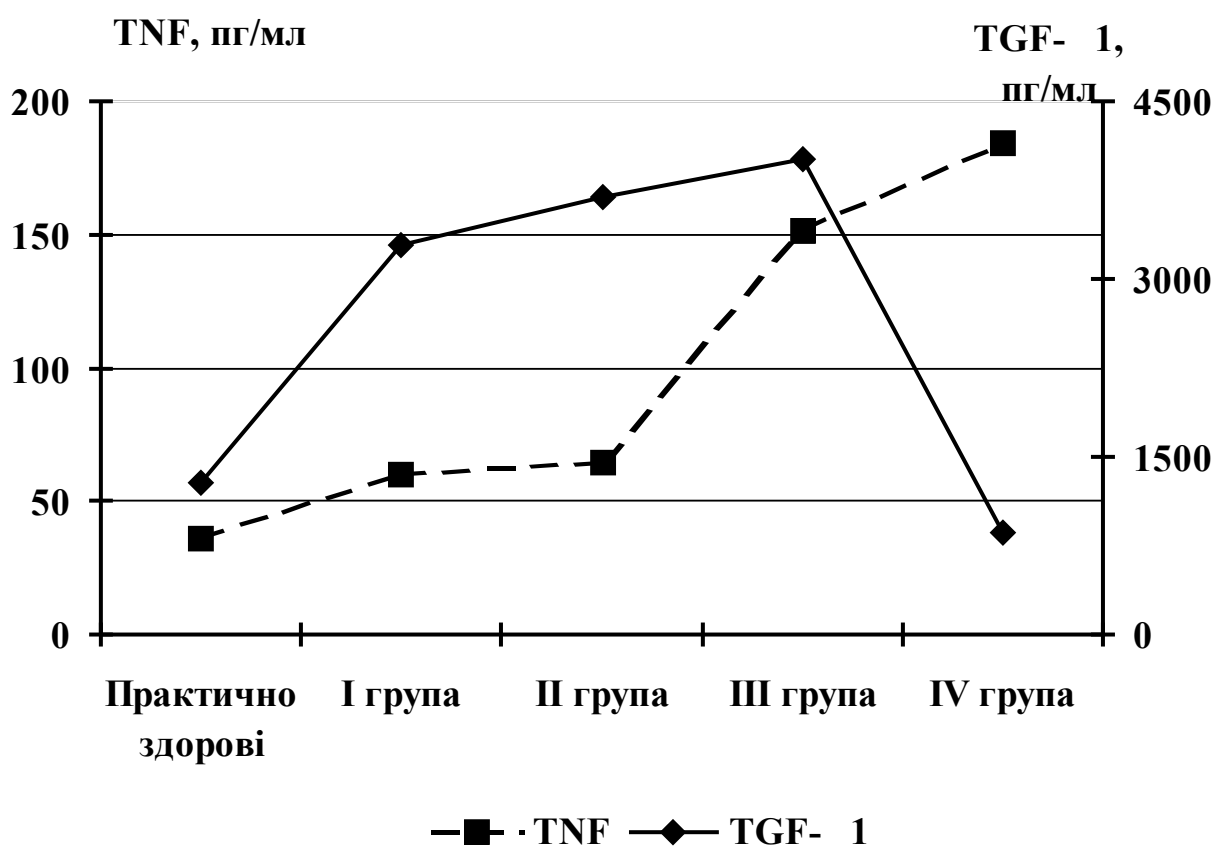


Рис. 3.17. Динаміка вмісту TGF- β 1 і TNF у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Гепатоцити є одними з основних продуцентів TGF- β 1. Тому порушення продукції TGF- β 1 можна розглядати як наслідок порушень, що відбуваються в печінкових клітинах і пов'язані із зростаючим дисбалансом в системі ПОЛ/АОС. Помірне підвищення кількості трансформуючого фактору

росту супроводжується накопиченням продуктів ПОЛ і функціональною недостатністю АОС в клітинах, в тому числі, в гепатоцитах та імунокомпетентних клітинах. Такі зміни призводять до руйнування клітинних біомембран, початку фіброзування в печінці. Але, інтенсивність таких порушень залишається на невисокому рівні. Подальше прогресування означених негативних процесів призводить до поглиблення деструкції клітин внаслідок гіперліпопероксидації. Якщо у переважної більшості хворих на ХГС із мінімальною та слабкою активністю гепатиту (відповідно 84 (93,3 %) і 78 (86,7 %) хворих) функціональний стан АОС розцінювали, як компенсаторний або субкомпенсаторний, то у 85 (94,4 %) хворих з помірною та у 88 (97,8 %) хворих з вираженою активністю гепатиту отримані дані трактували, як стан декомпенсації АОС (індекс декомпенсації $<0,15$).

Встановлено кореляційний зв'язок між показником TGF- β 1 в сироватці крові хворих та індексом декомпенсації АОС ($r= 0,563$), сила такого зв'язку трактувалася як помірна. АОС стає неспроможною захистити клітини від руйнівальної дії надлишкових токсичних перекисів. Відбувається порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів. Клітини втрачають свою морфологічну структуру та стають нездатними до виконання своїх функцій в т.ч., продукувати необхідну кількість TGF- β 1 (значне зменшення вмісту цього цитокіну відзначено у хворих з вираженою активацією показника цитолізу гепатоцитів АлАТ більш ніж в 10 разів). Кінцевим вираженням означених, порою незворотних, змін є прискорення фіброзоутворення, виникнення цирозу печінки.

На наш погляд, зниження кількості TGF- β 1 в сироватці крові хворих на ХГС є несприятливою ознакою, що може свідчити про значні деструктивні зміни в печінковій тканині, активний перебіг фіброзування, аж до цирозу печінки.

Ілюстрацією вищевикладеного можуть бути результати розрахунку індексу фіброзу за допомогою ДЛШ. Так, в I групі спостереження ознаки

слабкого фіброзу встановлені у 51 хворого, помірного фіброзу та цирозу печінки - у 39 хворих. В цій групі показник TGF- β 1 складав (3292,83 \pm 273,67) пг/мл. Подальше зростання активності гепатиту супроводжувалося збільшенням кількості хворих з індексом фіброзу за ДЛШ більше 4. В II групі обстежених помірний фіброз та цироз печінки відмічені у 44 хворих, в III групі – у 56 хворих. Кількість TGF- β 1 дорівнювалася, відповідно (3696,17 \pm 284,58) пг/мл і (4005,52 \pm 364,42) пг/мл. Розбалансування метаболічних процесів в клітині супроводжувалося подальшою активацією фіброзування печінкових клітин (74 хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки в IV групі спостереження), порушенням основних функцій гепатитів і, відповідно, зменшенням продукції TGF- β 1 – (865,95 \pm 51,26) пг/мл. При проведенні статистичного аналізу встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом TGF- β 1 та індексом фіброзу за ДЛШ ($r = -0,683$).

Суттєві зміни виявлено при проведенні оцінки вмісту ІЛ-4 (див. табл. 3.12). У хворих з мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту встановлено найбільш високі показники ІЛ-4 – (73,77 \pm 6,25) пг/мл і (56,81 \pm 5,41) пг/мл, що відповідно в 3,6 та 2,8 разу вище показників здорових обстежених. При зростанні активності АлАТ до 10 разів відбувалося підвищення рівня ІЛ-4 лише в 1,6 разу ($p < 0,05$). В той час, як активація ферменту АлАТ більш ніж в 10 разів, значний дисбаланс в системі ПОЛ/АОС та виражені процеси фіброзоутворення в печінці (за даними ДЛШ) супроводжувалися зменшенням кількості ІЛ-4 – (15,09 \pm 2,34) пг/мл, що в 1,3 разу нижче за показник здорових обстежених ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз показав наявність зворотного вираженого зв'язку між протизапальним ІЛ-4 та АлАТ ($r = -0,993$), ІЛ-4 та ІЛ-1 β ($r = -0,983$), ІЛ-4 та TNF ($r = -0,973$), що може бути пов'язаним із здатністю ІЛ-4 конкурувати за рецептори з ІЛ-1 β і TNF, частково блокуючи їхні ефекти. Однак, в умовах

метаболічної інтоксикації спостерігається недостатність продукції ІЛ-4 і 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. Відповідно, протизапальний ІЛ-4 інгібує функції Th1-лімфоцитів і намагається пригнічувати синтез прозапальних медіаторів. Але, можливо, в умовах високої активності реакцій ВРО, 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 (рис 3.18).

Все це призводить до ушкодження структури клітинних мембран, в т.ч. мембран гепатоцитів та обумовлює подальше ушкодження печінки.

ІЛ-1Ra модулює запальний процес шляхом блокування негативних ефектів прозапального цитокіну ІЛ-1 β . ІЛ-1Ra єдиний відомий сьогодні натуральний цитокін-антагоніст, який зв'язується з одним з рецепторів для ІЛ-1. Продукцію ІЛ-1Ra стимулюють ІЛ-4, ІЛ-10, GM-CSF та TGF- β 1.

При вивченні вмісту ІЛ-1Ra в сироватці крові хворих на ХГС виявлено певні зміни (див. табл. 3.12). Так, кількість ІЛ-1Ra була вірогідно підвищеною у обстежених пацієнтів I та II груп порівняно із здоровими людьми ($p < 0,05$). Якщо у хворих з мінімальною активністю патологічного процесу в печінці встановлено збільшення концентрації ІЛ-1Ra в 1,3 разу ($p < 0,05$), у пацієнтів із слабо вираженою активністю – в 1,4 разу ($p < 0,05$), то при помірно вираженій активності гепатиту цей показник зменшувався в 1,2 разу ($p < 0,01$), а при вираженій активності патологічного процесу в печінці – в 1,3 разу ($p < 0,05$).

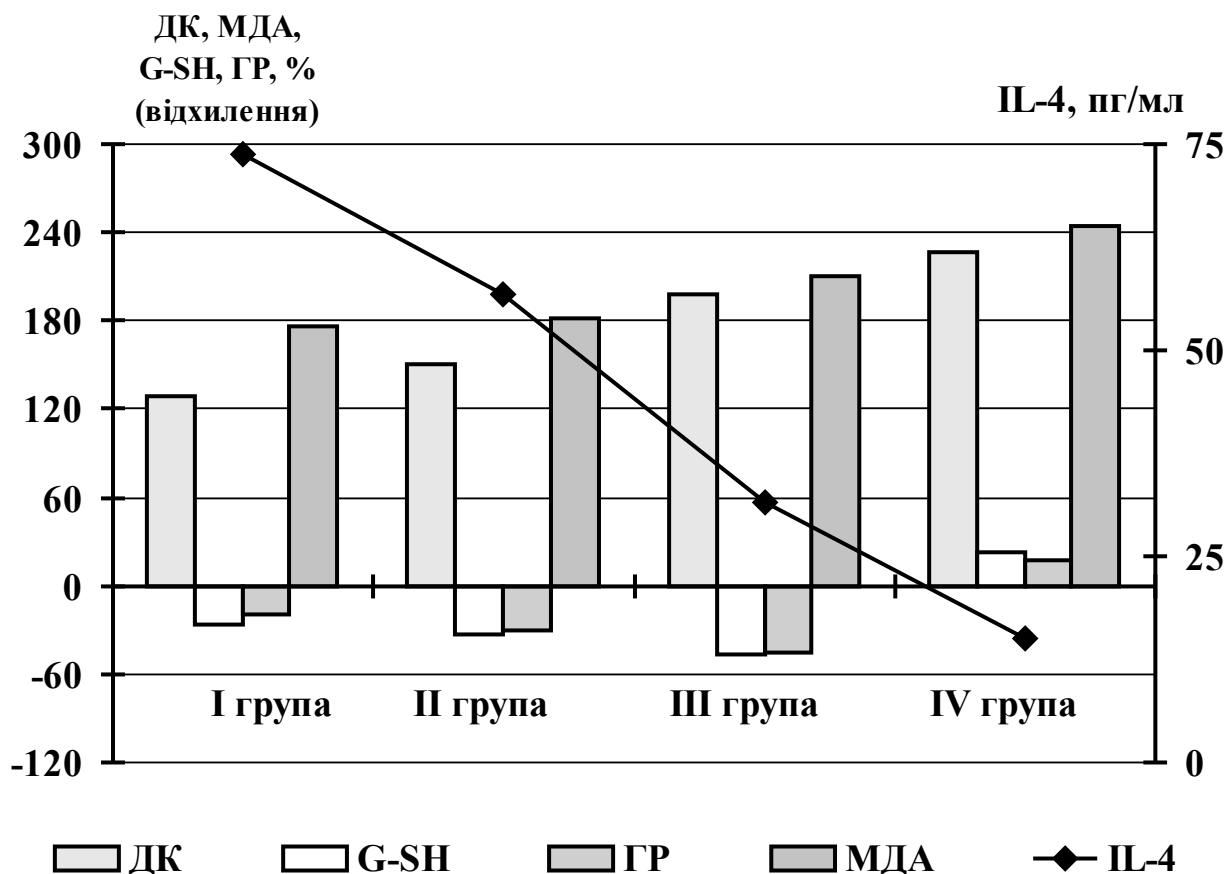


Рис. 3.18. Вміст ДК, МДА, G-SH, IL-4 та активність ГР в сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Тобто, недостатність продукції IL-1Ra спостерігалася при зростанні активності гепатиту. Хворі III та IV груп спостереження частіше скаржилися на загальну слабкість, втомлюваність, нудоту, блювоту, тяжкість в правому підребер'ї, емоційну лабільність. Результати лабораторних досліджень свідчили про високу активність амінотрансфераз (середній показник в групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту дорівнювався $(5,58 \pm 0,44)$ ммоль/г·л, в групі хворих із вираженою активністю гепатиту – $(8,09 \pm 1,13)$ ммоль/г·л), підвищення тимолової проби, у деяких хворих відмічена гіпербілірубінемія, гіпопротеїнемія, диспротеїнемія. У переважної кількості пацієнтів цих груп спостереження відмічено зниження кількості тромбоцитів (52 (57,8 %) і 69 (76,7 %) пацієнтів відповідно) і підвищення показника INR,

індекс фіброзу за ДЛШ перевищував значення 4.

Такі показники IL-1Ra справляли суттєвий вплив на формування співвідношення IL-1 β /IL-1Ra в усіх групах спостереження. Якщо у хворих I групи значення IL-1 β /IL-1Ra перевищувало показник здорових осіб лише в 1,1 раз, у хворих II групи в 1,2 разу, то у представників III групи зафіксовано значне (в 5,0 разів) підвищення цього показника ($p < 0,05$). А в IV групі отриманий результат в 7,5 разу перевищував значення, встановлене не лише у здорових обстежених, а також у пацієнтів з мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$). Такі результати вказують на неадекватну продукцію IL-1Ra, що призводить до зсуву рівноваги IL-1 β /IL-1Ra в бік IL-1 β та порушення зв'язування IL-1Ra з рецептором IL-1. Дисбаланс IL-1 β /IL-1Ra свідчить про недостатність захисту організму хворих від HCV.

Фізіологічним антагоністом і інгібітором синтезу IL-12 є IL-10, який разом з IL-4 здатний інгібувати продукцію IFN- γ і всю Th1-відповідь. Як правило, макрофаги продукують і секретують послідовно прозапальні цитокіни, в тому числі IL-12, а потім IL-10, але з перевагою IL-12.

При вивченні вмісту цитокінів в сироватці крові хворих на ХГС встановлено порушення вмісту IL-10 (див. табл. 3.12). Слід відмітити, що динаміка концентрації IL-10 у пацієнтів з різним ступенем активності гепатиту була схожою на показники TGF- β 1 та IL-4. Так, у хворих з мінімальною активністю патологічного процесу в печінці отримані цифри в 2,1 разу перевищували дані здорових осіб, у хворих із слабо вираженою активністю – в 1,6 разу ($p < 0,05$). До того ж, не встановлено вірогідної різниці між даними концентрації IL-10 у хворих I і II груп ($p > 0,05$). У хворих з помірно вираженою активністю та у хворих з вираженою активністю ХГС показники IL-10 були нижче, ніж фізіологічні дані в 1,2 та 1,5 разу ($p < 0,01$).

IL-10 є специфічним інгібітором функцій IFN- α та IFN- γ . Такі

обставини сприяють тому, щоб розглядати разом динаміку вмісту ІЛ-10 та ІFN I та II типу. При співставленні цих показників встановлено, що зниження продукції ІFN- α та ІFN- γ супроводжувалося поступовим зменшенням продукції ІЛ-10 (рис. 3.19).

При чому, найбільш високим цифрам ІFN- α та ІFN- γ у хворих на ХГС з мінімальною активністю гепатиту відповідало підвищення кількості ІЛ-10. Більш суттєве зниження титрів ІFN- α та ІFN- γ відбувалося на фоні зниження концентрації ІЛ-10. У пацієнтів з вираженою активністю гепатиту найнижчі показники ІFN- α та ІFN- γ супроводжувалися найменшим показником вмісту ІЛ-10 – $(11,82 \pm 1,67)$ пг/мл ($p < 0,01$).

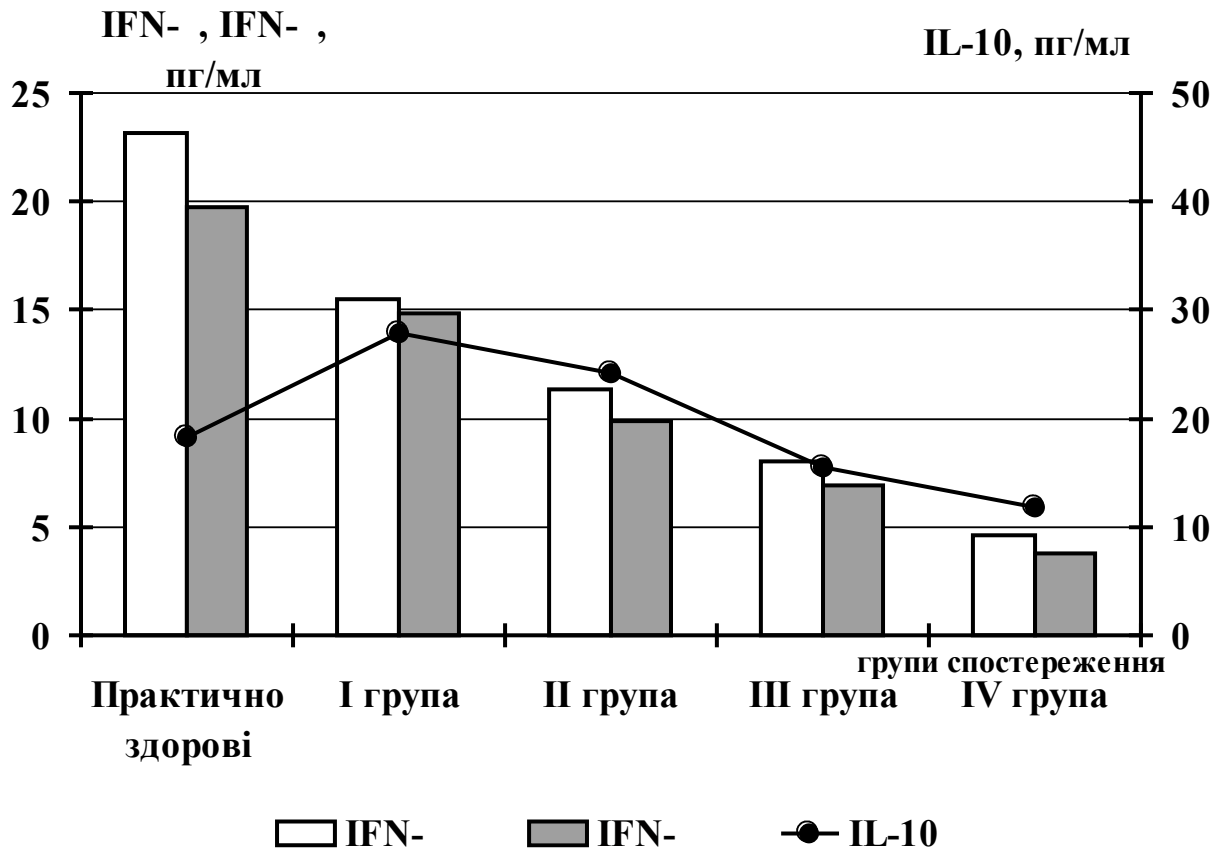


Рис. 3.19. Динаміка вмісту інтерферонів та ІЛ-10 у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Таким чином, прогресуюча недостатність в системі інтерферону

перебігала разом із порушенням вмісту цитокіну ІЛ-10.

Одним з ефектів дії цього цитокіну є інгібіція прозапального ІЛ-12. В умовах розвитку значних метаболічних порушень, недостатності АОС (аж до декомпенсації), продукція ІЛ-10 стає недостатньою. Внаслідок чого ІЛ-10 стає неспроможним до здійснення своїх основних функцій, в тому числі антагоністичного впливу на ІЛ-12 (рис. 3.20).

Прогресуюча недостатність інтерферогенезу, дефіцит ІЛ-10 і гіперпродукція ІЛ-12 призводили до подальшого поглиблення порушень формування адекватної імунної відповіді. Кінцевим результатом чого було зростання активності гепатиту, прискорення процесів фіброзоутворення та розвитку цирозу в печінковій тканині.

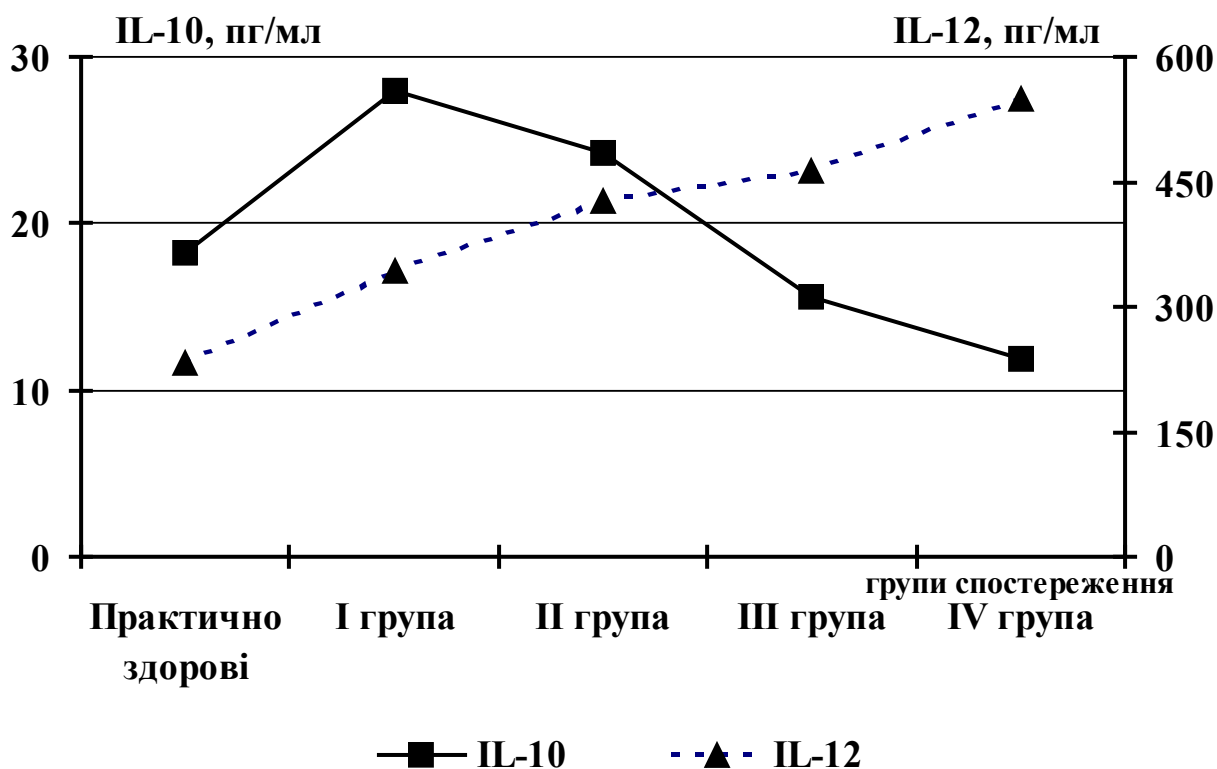


Рис. 3.20. Динаміка вмісту ІЛ-10 та ІЛ-12 у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Таким чином, у всіх обстежених хворих на ХГС встановлені порушення рівня наступних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, TNF,

TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 та IL-10. Але, визначено неоднакову тенденцію в динаміці концентрації цих представників цитокинової мережі у хворих з різною активністю гепатиту.

Так, показники IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF, IL-8 та IL-12 підвищувалися у міру прогресування патологічного процесу в печінці. Спостереження за концентрацією TGF- β 1, IL-10 та IL-1Ra виявило максимальні їх цифри в групах хворих з мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту (I і II групи спостереження) та різке зниження в групах хворих з помірною та вираженою активністю гепатиту (III та IV групи спостереження). Рівень IL-4 був підвищеним в I, II і III групах спостереження. При чому, максимальний вміст IL-4 зареєстровано у хворих I групи (мінімальна активність гепатиту). У міру прогресування активності гепатиту продукція цього цитокіну знижувалася (хоча була вірогідно вище за аналогічний показник практично здорових). Рівень IL-4 набував мінімальних цифр у хворих з вираженою активністю гепатиту.

Характерною клінічною ознакою ХГС був астеничний синдром, присутній як у хворих з нормальною активністю АлАТ, так й у хворих з активацією ферменту більш ніж в 10 разів. Враховуючи, що в сироватці крові обстежених пацієнтів знайдено значні порушення продукції означених цитокінів (порівняно зі здоровими), можна припустити, що такі прояви захворювання, як в'ялість, слабкість, швидка втомлюваність, зниження апетиту частково знаходяться під контролем системи цитокінів.

Надлишкова кількість цитокінів, їх надмірний викид або недостатність може бути результатом ушкоджуючої дії надлишкових продуктів ПОЛ на клітини печінки в умовах значної недостатності АОС, одним з фактором прогресування патологічного процесу. До того ж, високий вміст цитокінів при вірусному ураженні печінки може бути обумовлений не лише порушенням їх синтезу, але й порушенням кліренсу, своєчасного виведення з організму.

3.5. Показники клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С

Вирішальний момент специфічної імунної відповіді – це відповідь CD4+-лімфоцитів на розпізнавання антигену. На цьому етапі визначається форма імунної відповіді: з переважанням антитіл (гуморальної) або з переважанням клітинних реакцій. Напрям диференціровки CD4+-лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Так, в присутності IL-12 та IFN- γ CD4+-лімфоцити перетворюються на запальні Th1 - клітини, починають секретувати IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF та визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді.

На відміну від цього, в присутності IL-4 CD4+-лімфоцити диференціюються у Th2 – лімфоцити, які починають продукувати IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, TNF та запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл-імуноглобулінів. Між двома субпопуляціями CD4+ - клітин існують антагоністичні відношення: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 – лімфоцитів і продукцію IFN- γ , а IFN- γ інгібує проліферацію Th2 – лімфоцитів, IL-4 та його активність.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ХГС мають місце порушення імунологічного статусу, ступінь яких залежить від перебігу гепатиту та активності патологічного процесу в печінці. Суттєві зміни виявлено у 246 (68,3 %) хворих із слабо вираженою, помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту. У 114 (31,7 %) пацієнтів із мінімальною та слабо вираженою активністю гепатиту встановлені відхилення розцінювалися як незначні. Обстеження здійснювали до початку лікування хворих. Означені порушення характеризувалися зсувами в субпопуляційному складі лімфоцитів. В таблиці 3.13 представлено отримані результати.

Таблиця 3.13

**Кількість лейкоцитів, лімфоцитів, CD3+, CD4+ та CD8+
в крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту (M±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 ± 0,49	4,96 ± 0,64*	4,15 ± 0,71*	3,91 ± 0,26*	6,17 ± 0,35
Лімфоцити, %	28,94 ± 3,28*	31,65 ± 2,73*	40,25 ± 1,69*	43,85 ± 1,31*	24,3 ± 0,64
10 ⁹ /л	1,54 ± 0,03	1,57 ± 0,01*	1,68 ± 0,03*	1,71 ± 0,04*	1,50 ± 0,02
CD3+, %	52,73 ± 1,42*	49,91 ± 1,84*	41,47 ± 1,65*	37,52 ± 1,76*	71,38 ± 1,34
10 ⁹ /л	0,81 ± 0,02*	0,78 ± 0,03*	0,70 ± 0,03*	0,64 ± 0,03*	1,07 ± 0,03*
CD4+, %	38,62 ± 1,05*	34,11 ± 1,27*	29,23 ± 1,48*	25,97 ± 0,62*	43,70 ± 3,51
10 ⁹ /л	0,59 ± 0,03	0,54 ± 0,03*	0,49 ± 0,02*	0,44 ± 0,01*	0,65 ± 0,03
CD8+, %	27,96 ± 1,14*	32,17 ± 1,22*	35,21 ± 1,13*	38,05 ± 1,34*	23,54 ± 1,23
10 ⁹ /л	0,43 ± 0,02*	0,50 ± 0,01*	0,59 ± 0,01*	0,65 ± 0,01*	0,35 ± 0,01
CD4 / CD8	1,38 ± 0,02*	1,06 ± 0,02*	0,83 ± 0,01*	0,68 ± 0,01*	1,86 ± 0,03

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

У результаті проведених досліджень встановлено, що у 266 (73, 9%) хворих відбувалося зменшення вмісту лейкоцитів, яке залежало від активності розвитку патологічного процесу в печінці. Так, найбільше число цих формених елементів крові спостерігалось в I групі, до якої ввійшли пацієнти з мінімальною активністю гепатиту. У переважної кількості представників цієї групи спостереження розрахована середня арифметична не відрізнялася від показника здорових обстежених (p>0,05). При обстеженні хворих II групи встановлено, що кількість лейкоцитів була менше показника практично здорових в 1,2 разу, III – в 1,5 разу. Найменший показник – (3,91 ± 0,26)·10⁹/л, що в 1,6 разу нижче, ніж у практично здорових, зафіксовано в

групі хворих на ХГС із вираженою активністю запального процесу в печінці ($p < 0,05$).

У хворих всіх груп спостереження відбувалося збільшення числа лімфоцитів. Слід відмітити, що зростання кількості лімфоцитів було поступовим і відбувалося разом із зростанням активності ХГС та розвитком лейкопенії. Якщо в групі хворих з нормальним показником АлАТ та в групі хворих з активацією АлАТ до 3 норм спостерігався незначний лімфоцитом, то активація АлАТ до 10 норм супроводжувалася збільшенням числа лімфоцитів в 1,6 разу у відсотковому та в 1,1 раз в абсолютному перерахунку ($p < 0,05$). Найбільша відносна та абсолютна кількість лімфоцитів (див. табл. 3.13) визначалася у представників IV групи – $(43,85 \pm 1,31) \%$ і $(1,71 \pm 0,04) \cdot 10^9/\text{л}$ відповідно.

CD3+ - лімфоцити першими зустрічаються з вірусом. Основна їх функція – розпізнавання та знищення клітин, які інфіковані вірусом. CD3+ - лімфоцити найбільш швидко з усіх імунокомпетентних клітин реагують на початок запального процесу. Ця реакція проявляється ще до розвитку клінічної картини захворювання. Підвищення кількості CD3+-лімфоцитів протягом запального процесу є сприятливою ознакою, а високий рівень при яскраво виражених клінічних проявах такого процесу, навпроти – несприятливою ознакою, що вказує на в'ялий перебіг запалення з тенденцією до хронізації.

Як видно з таблиці 3.13, у обстежених виявлено зниження відносної та абсолютної кількості CD3+-лімфоцитів. Найбільш високий показник у відсотковому та абсолютному значенні (відповідно $(52,73 \pm 1,42) \%$ і $(0,81 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ відзначено у хворих з мінімальною активністю гепатиту, що відповідно в 1,4 і 1,3 разу нижче, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). У хворих з помірно вираженою активністю гепатиту ці показники були відповідно в 1,7 та 1,5 разу нижче, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Найменша кількість CD3+-лімфоцитів у відсотковому значенні та при абсолютному перерахунку

(відповідно $(37,52 \pm 1,76) \%$ і $(0,64 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$) встановлена у хворих з вираженою активністю гепатиту. При співставленні з аналогічними показниками здорових ці результати були відповідно нижче в 1,9 та 1,7 разу ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про зниження вмісту Т-лімфоцитів в усіх групах спостереження. Недостатність CD3+-клітин прогресує разом із зростанням активності патологічного процесу в печінці.

CD4+-лімфоцити – Т-лімфоцити – помічники (індуктори) імунної відповіді є клітинами, що регулюють силу імунної відповіді організму на чужорідний антиген, контролюють сталість внутрішнього середовища організму (антигенний гомеостаз) та обумовлюють підвищену продукцію антитіл. Проліферація CD4+-лімфоцитів супроводжується синтезом цитокінів, що беруть участь в формуванні антигенспецифічної клітинної (Th1) та гуморальної (Th2) імунної відповіді

При аналізі отриманих даних (див. табл. 3.13) встановлено, що у хворих з ХГС мало місце зниження рівня CD4+-лімфоцитів. Слід відмітити, що виразність таких змін залежала від ступеня активності гепатиту. Так, у хворих на ХГС з мінімальною активністю патологічного процесу в печінці відбувалося зменшення кількості Th-лімфоцитів в 1,1 раз у відсотковому та в абсолютному вимірюванні порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). У міру прогресування хвороби відзначали поглиблення недостатності CD4+-клітин: в групі пацієнтів із слабкою активністю гепатиту – в 1,3 разу у відсотковому та в 1,2 разу в абсолютному розрахунку; в групі пацієнтів із помірно вираженою активністю гепатиту – відповідно в 1,5 та в 1,3 разу порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Зниження числа CD4+-лімфоцитів було найбільш вираженим в IV групі спостереження, де відмічена найбільша кількість обстежених з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за даними ДЛШ. Кратність зменшення вмісту Th-лімфоцитів у таких хворих складала 1,7 у відсотковому та 1,5 в

абсолютному врахуванні порівняно з відповідними показниками здорових обстежених ($p < 0,05$).

Отже, виявлені зміни з боку CD4+-лімфоцитів свідчать про пригнічення імунологічних механізмів захисту у хворих на ХГС.

Встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між кількістю CD4+-лімфоцитів та вмістом цитокіну TGF- β 1 ($r = 0,573$), який ці клітини, разом із гепатоцитами, здатні синтезувати (рис. 3.21). Таким чином, у хворих на ХГС показник TGF- β 1 формується під впливом метаболічних (дисбаланс в системі ПОЛ/АОС) та імунологічних (недостатність CD4+-лімфоцитів) порушень.

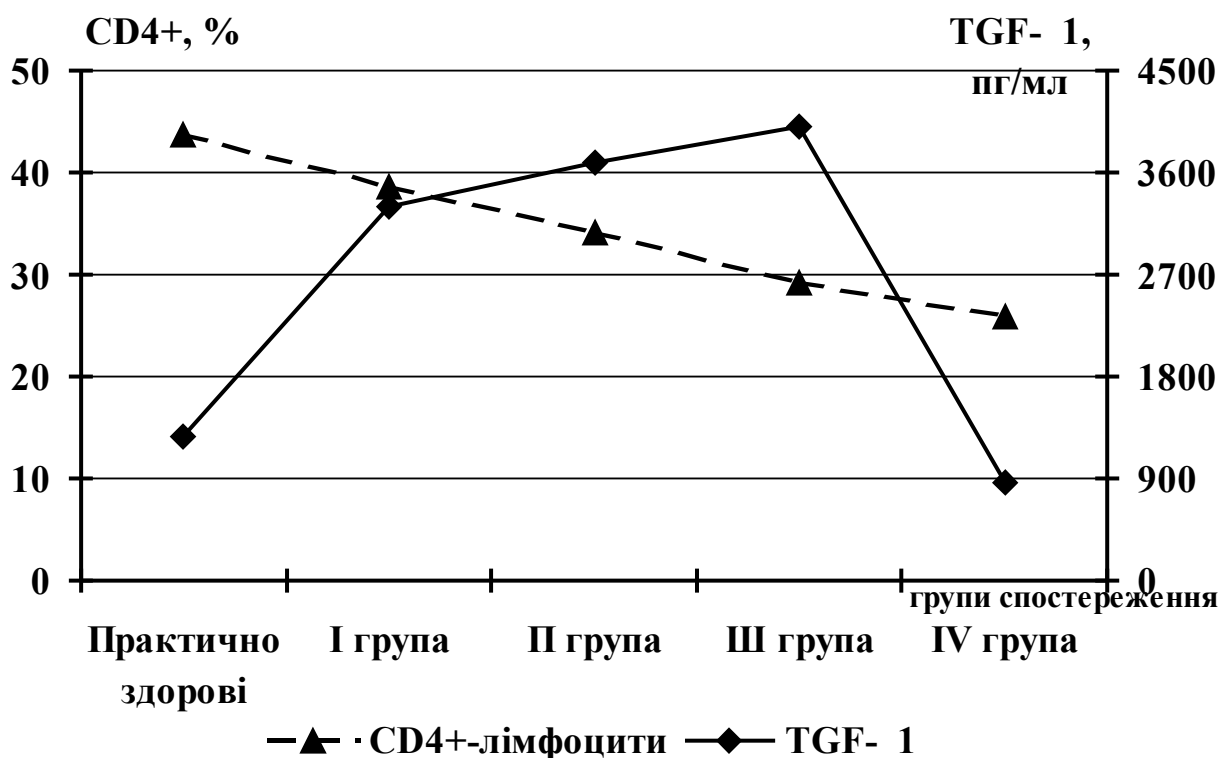


Рис. 3.21. Динаміка вмісту CD4+-лімфоцитів та TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

CD8+ - клітини – Ts-лімфоцити гальмують виробітку антитіл різних класів внаслідок розвитку гіперчутливості уповільненого типу. Адекватна імунна відповідь на втручання в організм чужорідного антигену супроводжується максимальною активацією Ts-лімфоцитів через 3-4 тижні.

CD8⁺-лімфоцити здатні розпізнавати антигени на поверхні клітин в комплексі з молекулами МНС I класу та можуть справляти ушкоджуючий вплив на печінкові клітини.

При вивченні вмісту субпопуляції CD8-лімфоцитів встановлено, що мінімального значення кількість циркулюючих Ts-лімфоцитів набувала у хворих з нормальною активністю АлАТ: середнє значення CD8⁺-лімфоцитів складало $(27,96 \pm 1,14) \%$ і $(0,43 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Прогресування запального процесу в печінці та зростаюча активність АлАТ супроводжувалися подальшим збільшенням кількості CD8⁺-клітин. Так, за умов активації АлАТ до 3 норм зареєстровано підвищення числа CD8⁺-лімфоцитів в 1,4 разу у відсотковому та в 1,3 разу в абсолютному значенні порівняно з фізіологічними показниками ($p < 0,05$). Зростання активності АлАТ до 10 разів характеризувалося кратністю підйому Ts-лімфоцитів в 1,5 разу у відсотковому та в 1,7 разу в абсолютному перерахунку ($p < 0,05$). Максимальне число цих клітин відзначено в групі хворих з активацією АлАТ більш ніж в 10 разів – $(38,05 \pm 1,34) \%$ і $(0,65 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$, що відповідно в 1,6 та 1,8 разу більше фізіологічних показників ($p < 0,05$).

Таким чином, супресорна субпопуляція Т-лімфоцитів (CD8⁺) зазнає суттєвих змін у хворих на ХГС, як у відсотковому, так і в абсолютному значенні. Виходячи з наведених даних (див. табл. 3.13) встановлено, що ступінь таких порушень відображує активність запального процесу в печінці: мінімальній активності гепатиту відповідає незначне збільшення числа CD8⁺-лімфоцитів, яке зростає у міру прогресування хвороби.

Проліферація та активація CD8⁺-лімфоцитів у значній мірі залежить від присутності ІЛ-2. Але, самі CD8⁺ - клітини не є здатними до продукції ІЛ-2. За нашими даними розвиток хронічної НСV- інфекції супроводжувався підвищенням вмісту ІЛ-2 та CD8⁺ (рис. 3.22). Проведення кореляційного аналізу показало наявність зв'язку між Ts-лімфоцитами та ІЛ-2. Коефіцієнт кореляції в даному випадку складав $r = 0,943$, що свідчить про виражену силу

зв'язку. Можна припустити, що інтенсифікація продукції ІЛ-2, у відповідь на втручання HCV, є недостатньою для необхідного рівня активації CD8+-лімфоцитів і здійснення їх основної функції – знищення клітин, інфікованих вірусом.

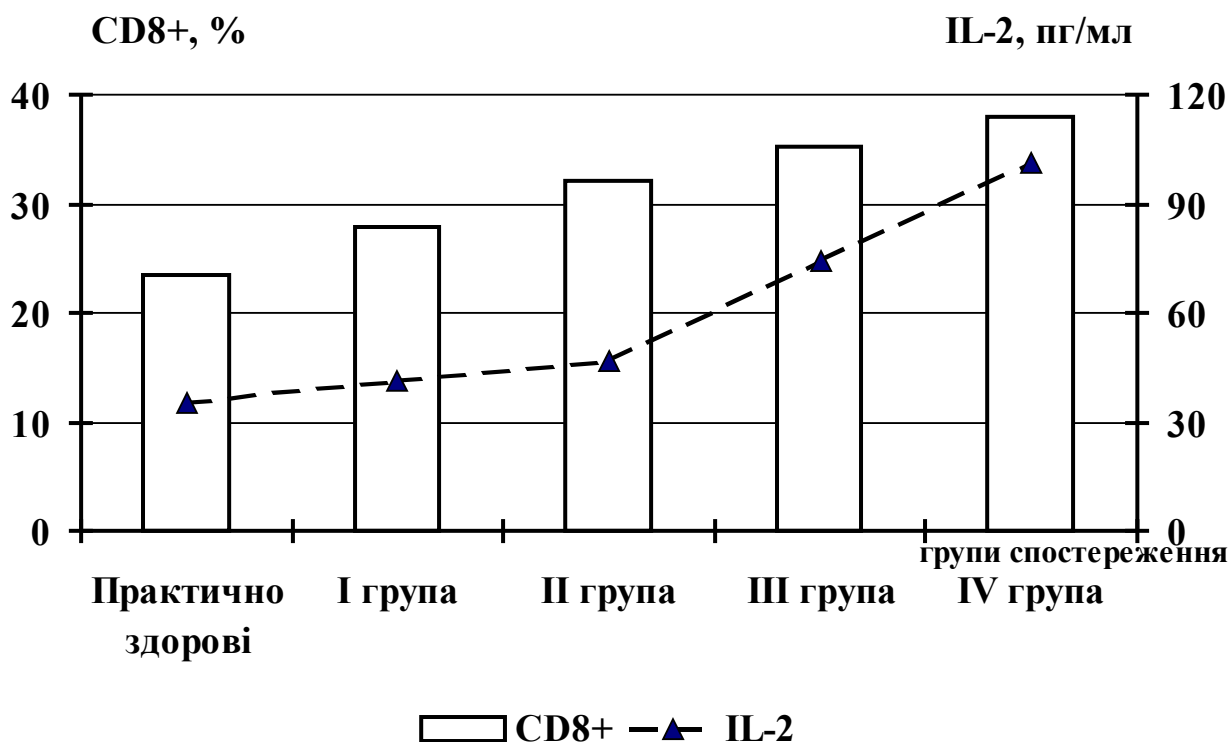


Рис. 3.22. Динаміка кількості CD8+-лімфоцитів та ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Провідне місце під час проведення оцінки стану імунної системи має співвідношення Th-лімфоцитів та Ts-лімфоцитів (CD4/CD8). Цей показник характеризує інтенсивність імунної відповіді. У фізіологічних умовах кількість цитотоксичних клітин і антитіл повинна бути такою, щоб надати можливість для повного виведення патогену. Недостатня активність Ts-лімфоцитів призводить до переважання впливу Th-лімфоцитів, що, в свою чергу, сприяє розвитку більш сильної імунної відповіді. Надлишкова активність Ts-лімфоцитів, навпаки, призводить до швидкого пригнічення та абортного перебігу імунної відповіді та проявам імунологічної

толерантності. В цьому випадку імунологічна відповідь на антиген не розвивається.

У обстежених хворих на ХГС виявлено дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, який відбувався за рахунок недостатньої кількості Th-лімфоцитів та збільшення Ts-лімфоцитів. Такі зміни супроводжувалися відповідно зсувом імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у вигляді його зниження порівняно з показником здорових. Встановлено, що значення індексу значно знижується у хворих на ХГС, при цьому визначена певна його залежність від активності гепатиту. У пацієнтів, у яких було встановлено найбільш високий вміст CD4+ (I група спостереження), рівень імунорегуляторного індексу набував найбільшого значення – $1,38 \pm 0,02$. У міру прогресування патологічного процесу спостерігалось прогресивне зниження імунорегуляторного індексу, значення якого дорівнювалося $1,06 \pm 0,02$ при слабкій, $0,83 \pm 0,01$ при помірній та $0,68 \pm 0,01$ при вираженій активності гепатиту. В усіх випадках показник CD4/CD8 був меншим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

Слід відмітити, якщо показник $CD4/CD8 < 1$, мова йде про розвиток імунодефіциту. При ХГС означене значення CD4/CD8 встановлено в III і IV групах спостереження. У таких хворих спостерігалось значне підвищення активності АлАТ (до 10 разів в III та більш ніж в 10 разів – в IV групі). Такі хворі найбільш часто відмічали ознаки інтоксикації (загальна слабкість, зниження працездатності, швидка втомлюваність, зниження апетиту), різноманітні диспепсичні ознаки. При об'єктивному обстеженні сумарно у 87 хворих з помірною та вираженою активністю гепатиту відмічали помірну жовтушність шкірних покривів та склер. У 54 хворих III та у 42 хворих IV групи виявляли збільшення розмірів печінки, а у 81 хворого – збільшення розмірів печінки та селезінки.

Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів перебігали на фоні значних метаболічних порушень (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Показник імунорегуляторного індексу, розподіл хворих на ХГС за
індексом фіброзу та індексом декомпенсації АОС**

Група спостереження	CD4 / CD8	Індекс фіброзу за ДЛШ, кількість хворих			Індекс декомпенсації АОС, кількість хворих		
		0 - 3	4 - 6	7 і більше	> 0,2	0,19- 0,16	< 0,15
		I – хворі з мінімальною активністю гепатиту (n=60)	1,38 ± 0,02*	<u>51</u> 56,7	<u>35</u> 38,9	<u>4</u> 4,4	<u>11</u> 12,2
II – хворі із слабкою активністю гепатиту (n=60)	1,06 ± 0,02*	<u>46</u> 51,1	<u>39</u> 43,3	<u>5</u> 5,6	<u>9</u> 10,0	<u>69</u> 76,7	<u>12</u> 13,3
III – хворі з помірною активністю гепатиту (n=60)	0,83 ± 0,01*	<u>34</u> 37,8	<u>48</u> 53,3	<u>8</u> 8,9	<u>5</u> 5,6	<u>27</u> 30,0	<u>58</u> 64,4
IV – хворі з вираженою активністю гепатиту (n=60)	0,68 ± 0,01*	<u>16</u> 17,8	<u>63</u> 70,0	<u>11</u> 12,2	<u>2</u> 2,2	<u>12</u> 13,3	<u>76</u> 84,5
Здорові люди (n=50)	1,86 ± 0,03						

П р и м і т к и:

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

2. У чисельнику – кількість хворих на ХГС, у знаменнику – відсоток хворих.

Зростання активності ХГС супроводжувалося прогресуючою недостатністю в системі антиоксидантного захисту, про що свідчить збільшення кількості хворих, у яких функціональний стан АОС розцінено, як субкомпенсація або декомпенсація. Якщо при мінімальній активності запального процесу в печінці індекс декомпенсації АОС був <0,15 у 6 (6,7 %) хворих, при слабко вираженій активності - у 12 (13,3 %) хворих, то при помірній активності – у 58 (64,4 %), а при вираженій активності гепатиту – у 76 (84,5 %) хворих.

В таких умовах АОС стає неспроможною захистити біомембрани гепатоцитів від руйнівальної дії надлишкової кількості токсичних продуктів пероксидації. Прогресуюча метаболічна інтоксикація призводить також до змін з боку імунної системи, які сприяють розвитку недостатності в цій системі, формуванню неадекватної імунної реакції у відповідь на дію патогену (HCV).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та індексу декомпенсації АОС (G-SH/МДА). Індекс кореляції в даному випадку дорівнювався 0,873, що свідчить про виражену силу такого зв'язку.

Існуюча функціональна недостатність гепатоцитів призводить до формування фіброзу або цирозу печінки. В таблиці 3.14 наведено дані, які свідчать про те, що активація процесу фіброзоутворення супроводжувалася зниженням показника імунорегуляторного індексу. Так, при значенні цього показника >1 (I та II група спостереження) переважали хворі на ХГС з ознаками слабого фіброзу (сумарно 97 – 53,8%), при результаті <1 (III і IV групи спостереження) виявлена найбільша кількість хворих (сумарно 130 – 72,2 %) з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки.

Проведення статистичного аналізу показало наявність зворотного кореляційного зв'язку між показником імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та індексом фіброзу за ДЛШ ($r = -0,983$). Тобто, зменшення імунорегуляторного індексу відбувається разом із збільшенням індексу фіброзу за ДЛШ, активацією перебігу процесу фіброзоутворення в печінці.

Виходячи з вище викладеного, значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у хворих на ХГС можна використовувати з діагностичною метою як показник активності хвороби, та як прогностичний критерій ефективності призначеного лікування.

НК–клітини розвиваються незалежно від Т- та В-лімфоцитів. CD16+ - клітини-ефектори, відповідають за протипухлинний, противірусний та

трансплантаційний імунітет. CD16⁺-лімфоцити є компонентами першої ланки захисту організму, та одним, поряд з CD56⁺, найбільш характерних маркерів NK-клітин. Останнім часом доведено, що NK-клітини можуть продукувати та секретувати імунорегуляторні цитокіни. NK-клітини здатні лізувати клітини, які інфіковані внутрішньоклітинними збудниками та інгібувати розмноження мікроорганізмів. В зв'язку з чим їх можна розглядати, як суттєвий компонент неспецифічного захисту і як учасників клітинно-опосередкованої імунної відповіді. NK-клітини несуть рецептори для IL-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TGF- β 1, IL-4, IL-10 та IL-12. Головним стимулятором NK-клітин є IL-12, який підвищує та індукує їх проліферацію, посилює синтез IFN- γ в синергізмі з IL-2 та TNF.

Дані, наведені в таблиці 3.15 свідчать про зниження в крові хворих на ХГС маркерів поверхневого фенотипу NK-клітин – CD16⁺ та CD56⁺.

У результаті проведених досліджень встановлено, що дані, отримані у хворих I та II груп спостереження не мали вірогідної відмінності ні у відсотковому, ні в абсолютному обчислюванні від показників здорових обстежених ($p > 0,05$). У хворих III і IV груп спостереження встановлена більш суттєва різниця вмісту CD16⁺ та CD56⁺ в порівнянні зі здоровими. Так, у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту кількість CD16⁺-лімфоцитів була нижче за норму в 1,4 разу у відносному розрахунку та в 1,1 разу – при абсолютному перерахунку ($p < 0,05$). Кількість CD56⁺-лімфоцитів в цій групі обстежених зменшувалася відповідно в 1,3 та 1,2 разу ($p < 0,05$).

Таблиця 3.15

**Кількість CD16+, CD56+, CD25+ та CD8+ в крові хворих
на ХГС залежно від активності гепатиту (M±m)**

Показник	I група – хворі з міні- мальною активністю гепатиту (n=90)	II група - хворі із слабко вираженою активністю гепатиту (n=90)	III група – хворі з помірно вираженою активністю гепатиту (n=90)	IV група – хворі із вираженою активністю гепатиту (n=90)	Здорові люди (n=50)
CD16+, % 10 ⁹ /л	20,35 ± 1,67	19,81 ± 0,52	15,33±1,48*	11,39±1,24*	21,62 ± 1,45
	0,32 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,28 ± 0,01*	0,19 ± 0,02*	0,32 ± 0,02
CD56+, % 10 ⁹ /л	11,74 ± 0,83	10,91 ± 0,75	9,63 ± 0,52*	8,16 ± 0,63*	12,53 ± 0,91
	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	0,13 ± 0,02*	0,19 ± 0,01
CD25+, % 10 ⁹ /л	18,61 ± 1,44	16,72 ± 1,13	13,88±1,71*	11,46±1,32*	19,33 ± 1,65
	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,01	0,23 ± 0,01*	0,19 ± 0,02*	0,29 ± 0,02
CD20+, % 10 ⁹ /л	25,72±1,16*	28,34±1,51*	30,46±1,27*	34,63±1,82*	18,46 ± 1,32
	0,4 ± 0,01*	0,44 ± 0,02*	0,51 ± 0,03*	0,59 ± 0,02*	0,28 ± 0,01
T/V-лімфоцити	2,05 ± 0,05*	1,76 ± 0,09*	1,36 ± 0,05*	1,08 ± 0,06*	3,88 ± 0,07

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

Аналіз отриманих даних показав, що зниження вмісту НК-клітин у хворих з вираженою активністю гепатиту було найбільшим (див. табл. 3.15) та характеризувалося наступними відхиленнями від показників практично здорових: CD16+ - в 1,9 разу у відсотковому та в 1,7 разу – в абсолютному вимірюванні; CD56+ - в 1,5 разу у відсотковому та абсолютному обчислюванні (p<0,05). В цій групі спостереження зафіксована найбільша кількість пацієнтів зі скаргами слабкість, зниження працездатності, втомлюваність, різноманітні диспепсичні розлади та позапечінкові прояви. За об'єктивними даними у 45 хворих спостерігалась жовтушність шкіри та склер; у всіх пацієнтів – гепато- або гепатоспленомегалія. Лабораторне дослідження сироватки крові виявило підвищення активності АлАТ більш ніж в 10 разів,

показника тимолової проби; у 64 хворих – гіпопротеїнемію, у 55 – диспротеїнемію. При проведенні розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ сумарно у 82,2 % пацієнтів встановлені ознаки помірного фіброзу та цирозу печінки.

Таким чином, зниження кількості натуральних кілерів відбувається разом із збільшенням активності гепатиту та супроводжує тяжкий перебіг хвороби. Слід відмітити, що зменшення кількості CD16+-лімфоцитів було більш вираженим, ніж CD56+-лімфоцитів (рис. 3.23).

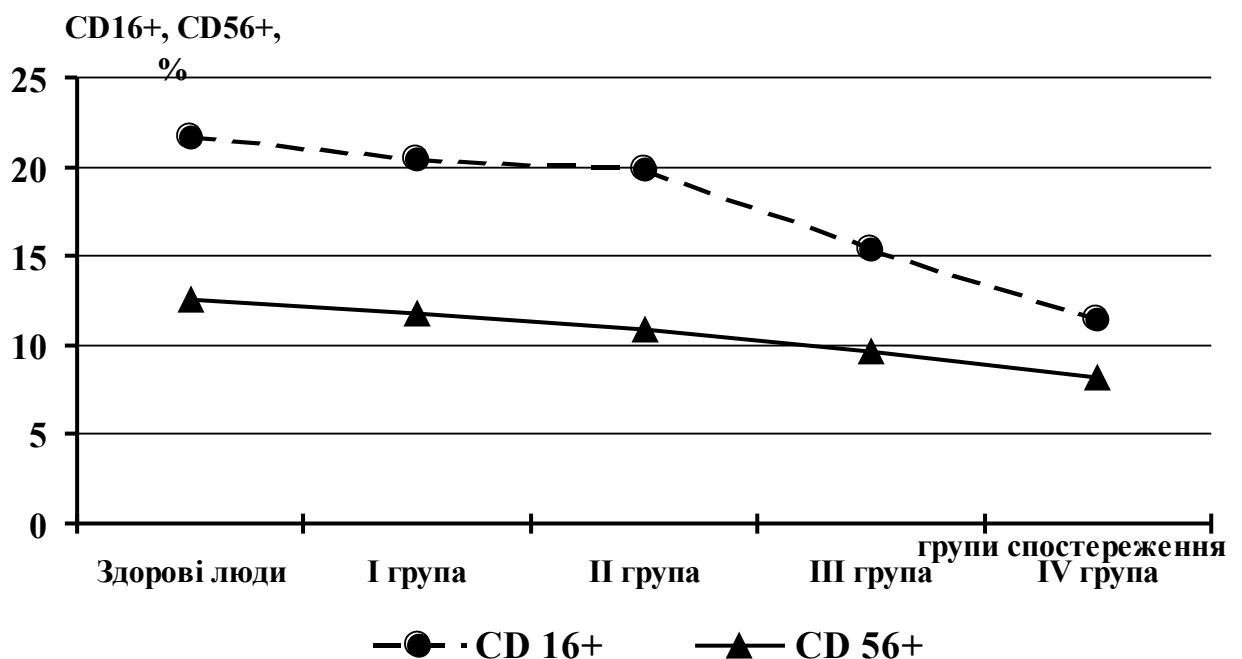


Рис. 3.23. Динаміка продукції NK – клітин у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

NK-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 цитокіном для NK-клітин. IL-10 здатний інгібувати продукцію IFN- γ NK-клітинами. Тому зниження кількості IFN- γ у хворих на ХГС (див табл. 3.10) можна розглядати як наслідок комплексу

імунологічних порушень у вигляді недостатнього збільшення продукції ІЛ-12, CD16⁺-, CD56⁺-лімфоцитів та зменшення кількості ІЛ-10 (рис. 3.24, 3.25).

CD25⁺-лімфоцити – це активовані Т-лімфоцити з рецепторами до ІЛ-2. Вони здатні стимулювати антитілоутворення та цитотоксичність. Цей показник відображає здатність лімфоцитів до проліферації та диференціровки, характеризує функціональний стан активованих Т-лімфоцитів. Ось чому доцільним є комплексне вивчення кількості CD25⁺-лімфоцитів та вмісту ІЛ-2 у хворих на HCV-інфекцію. Ще більшого значення набуває з'ясування ролі цих показників в механізмах розвитку патологічного процесу при ХГС.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що кількість CD25⁺-лімфоцитів мала тенденцію до зниження у всіх обстежених хворих на ХГС (див. табл. 3.15). Різниця між аналогічними показниками у пацієнтів з мінімальною, слабо вираженою активністю гепатиту та здоровими була незначною та не мала суттєвої відмінності як у відсотковому, так і в абсолютному обчислюванні ($p > 0,05$).

Більш виражена активність патологічного процесу у хворих на ХГС, яка проявлялася зростаючою активацією ферменту АлАТ, супроводжувалася значним зменшенням кількості CD25⁺-лімфоцитів. У хворих з активацією АлАТ до 10 разів кратність зменшення Т-лімфоцитів з рецепторами до ІЛ-2 складала 1,4 у відсотковому та 1,3 в абсолютному розрахунку ($p < 0,05$). Найменші цифри – $(11,46 \pm 1,32) \%$ і $(0,19 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ відзначені в IV групі спостереження, до якої увійшла найбільша кількість хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ. Отримані результати у хворих з активацією АлАТ більше ніж в 10 разів були менше в 1,7 разу у відсотковому та в 1,5 разу в абсолютному значенні, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$).

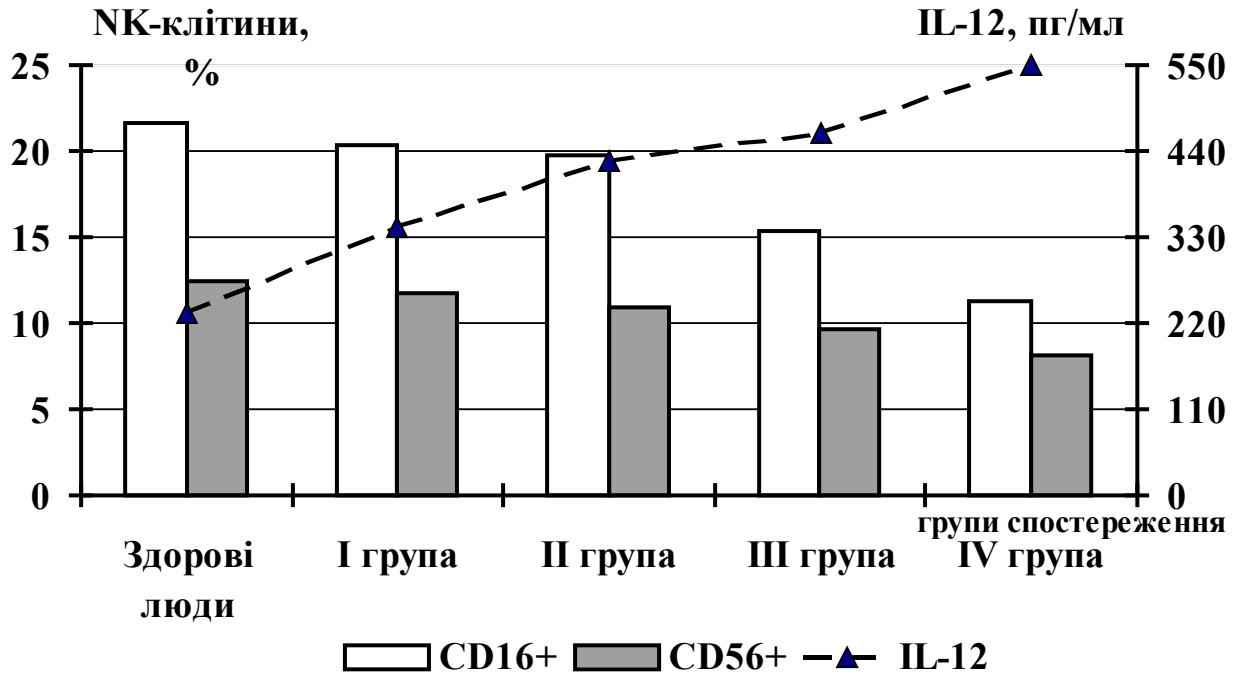


Рис. 3.24. Динаміка кількості CD16+, CD56+-лімфоцитів та IL-12 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

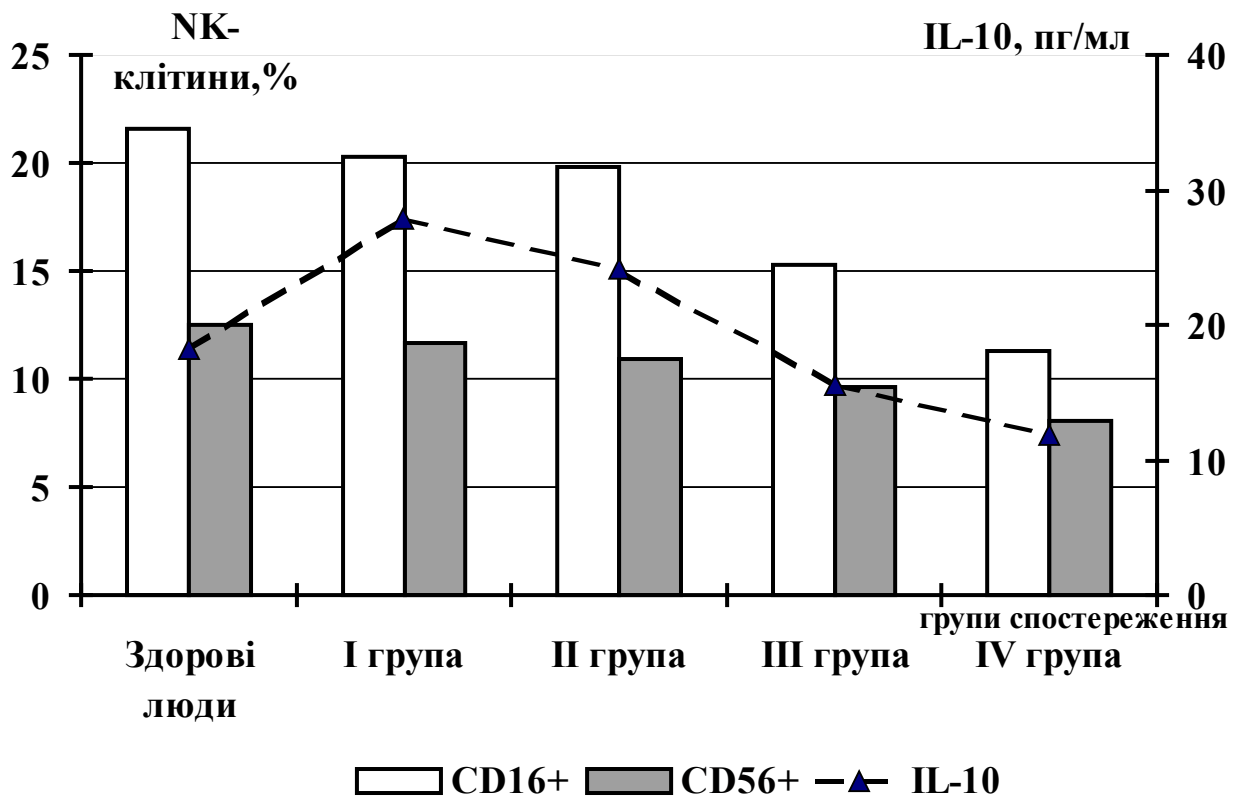


Рис. 3.25. Динаміка кількості CD16+, CD56+-лімфоцитів та IL-10 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Аналізуючи отримані результати стосовно рівня CD25+-лімфоцитів та вмісту ІЛ-2 можна зробити висновок, що рівень останнього мав протилежну тенденцію (рис. 3.26). Так, найменший показник вмісту ІЛ-2 встановлено в групі хворих з нормальною активністю АлАТ. Незначне зниження кількості CD25+-лімфоцитів супроводжувалося й невисокою концентрацією цього цитокіну. Такі дані отримані в групах хворих, де активність ХГС розцінювалася як мінімальна або слабо виражена ($p > 0,05$). Максимальне значення кількості ІЛ-2 відзначено в групі хворих, де активність АлАТ зростала більш ніж у 10 разів ($p < 0,05$). Таким чином, у хворих на ХГС динаміка кількості CD25+-лімфоцитів та вмісту ІЛ-2 є різноспрямованими. При проведенні статистичного аналізу встановлено зворотний виражений кореляційний зв'язок між CD25-клітинами та ІЛ-2 ($r = -0,983$).

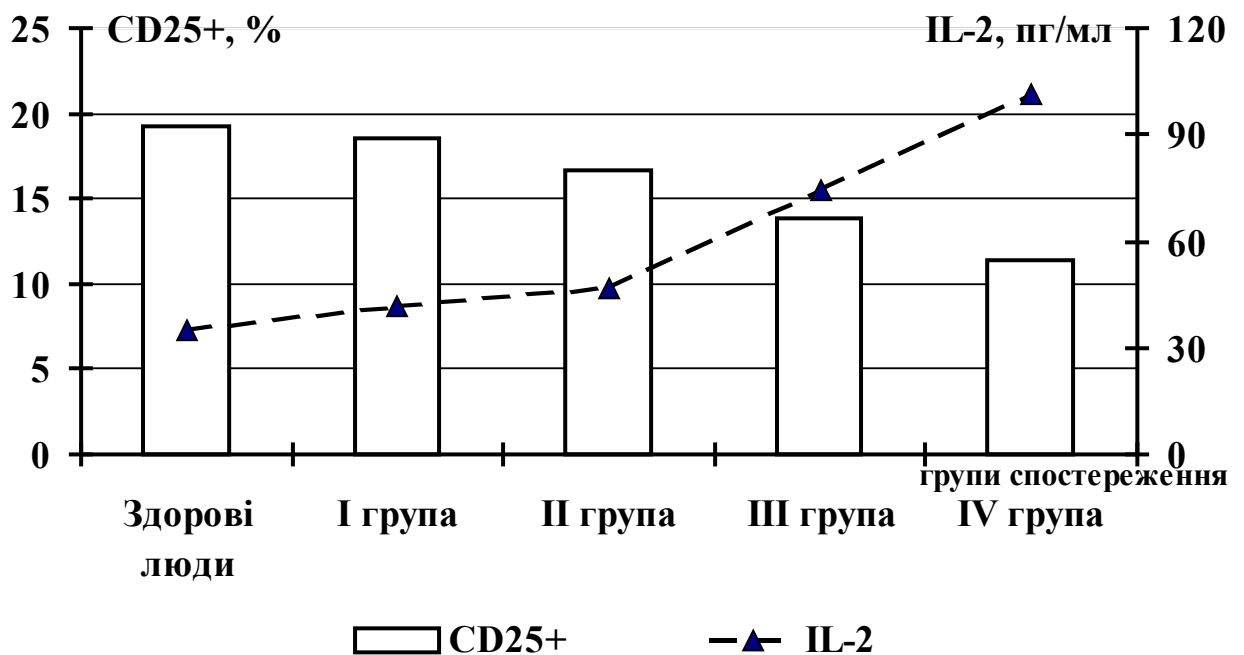


Рис. 3.26. Динаміка кількості CD25+-лімфоцитів та ІЛ-2 у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

Отже, надлишкова кількість ІЛ-1 β (який здатний стимулювати продукцію ІЛ-2) і відсутність необхідної кількості клітин з рецепторами для зв'язування ІЛ-2 призводять до високого вмісту ІЛ-2 у сироватці крові хворих

на ХГС. Однією з функцій ІЛ-2 є участь в процесах розвитку клітинної імунної реакції у відповідь на втручання патогену. Однак, при ХГС, в умовах загальної Т-лімфоцитопенії (див. табл. 3.13), навіть надмірна кількість ІЛ-2 є недостатньою для подолання розвитку патологічного процесу в печінці.

CD20⁺-лімфоцити – В-лімфоцити – представники гуморального імунітету, які відповідають за синтез антитіл. В-лімфоцити розпізнають антигени завдяки специфічним рецепторам імуноглобулінового походження, які у міру дозрівання експресуються на їх мембранах. Взаємодія антигену з такими рецепторами є сигналом активації В-лімфоцитів та їх антиген-залежної диференціровки у плазматичні клітини. Такі клітини здатні активно продукувати і секретувати специфічні для даного антигену антитіла-імуноглобуліни. В-лімфоцити несуть частину поверхневих маркерів, спільних з іншими клітинами: рецептори для імуноглобулінів, компонентів комплементу, антигени гістосумісності (МНС I і II класів). Процеси проліферації та диференціровки В-лімфоцитів контролюються відповідними цитокінами. Спочатку В-лімфоцити активуються антигенами за участю ІЛ-4, потім вони проліферують у відповідь на ІЛ-5 і перетворюються на плазматичні клітини під дією ІЛ-6, який подає термінальний сигнал диференціровки В-лімфоцитів. Дослідження В-лімфоцитів набуває клінічного значення – закінчення запального процесу в організмі хворого повинно супроводжуватися нормалізацією відносної кількості цих клітин.

Проведений імунологічний аналіз показав підвищення загальної кількості В-лімфоцитів в крові хворих на ХГС (див. табл. 3.15), яке вірогідно відрізнялося від аналогічного показника у здорових осіб як при відсотковому, так й при абсолютному розрахунку ($p < 0,05$). Так, вже у хворих I групи відмічено збільшення числа CD20⁺-лімфоцитів в 1,4 разу у відсотковому та абсолютному розрахунку порівняно з показником здорових людей ($p < 0,05$). Подальше зростання активності хвороби супроводжувалося прогресуючим підвищенням кількості CD20⁺-лімфоцитів: у хворих II групи – в 1,5 разу у

відсотковому та в 1,6 разу в абсолютному значенні, у хворих III групи – в 1,7 та 1,8 разу відповідно вище, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Найбільші показники числа CD20+-клітин – $(34,63 \pm 1,82) \%$ і $(0,59 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ відзначені у хворих із вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$).

При проведенні комплексного аналізу кількості CD20+-лімфоцитів і продукції IL-4 та IL-6 встановлено, що концентрація IL-6 збільшувалася одночасно з підвищенням загальної кількості В-лімфоцитів і набувала максимального значення (в 8,2 разу вище за норму, $p < 0,05$) у пацієнтів з підвищенням активності АлАТ більш ніж в 10 разів. Вміст IL-4 навпроти, зменшувався у міру збільшення активності патологічного процесу в печінці. Якщо у пацієнтів з мінімальною, слабо та помірно вираженою активністю гепатиту кількість IL-4 була вище за фізіологічний показник (відповідно в 3,6, 2,8 та 1,6 разу), то у хворих з вираженою активністю запального процесу в печінці встановлено зменшення продукції цього протизапального цитокіну в 1,3 разу порівняно із здоровими обстеженими ($p < 0,05$).

Такі зміни відбувалися поряд із підвищенням інтенсивності перебігання реакцій ПОЛ, прогресуванням функціональної недостатності глутатіонової протиперекисної системи, зростаючими порушеннями в системі інтерферону та дисбалансом основних регуляторних цитокінів. Клінічними проявами означених процесів були прогресування запального процесу в печінці, подальший розвиток фіброзу або цирозу в печінковій тканині. В імунологічному плані означені порушення свідчать про порушення процесів і активації, і проліферації В-лімфоцитів, яке посилюється у міру прогресування патологічного процесу в печінці.

Вивчення стану клітинного імунітету у хворих на ХГС показало (рис. 3.27), що підвищення показника загальної кількості В-лімфоцитів (клітини з фенотипом CD20+) відбувалося разом із значним зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (клітини з фенотипом CD3+). Встановлений

зворотний виражений кореляційний зв'язок між числом CD3+- та CD20+-лімфоцитів ($r = -0,963$).

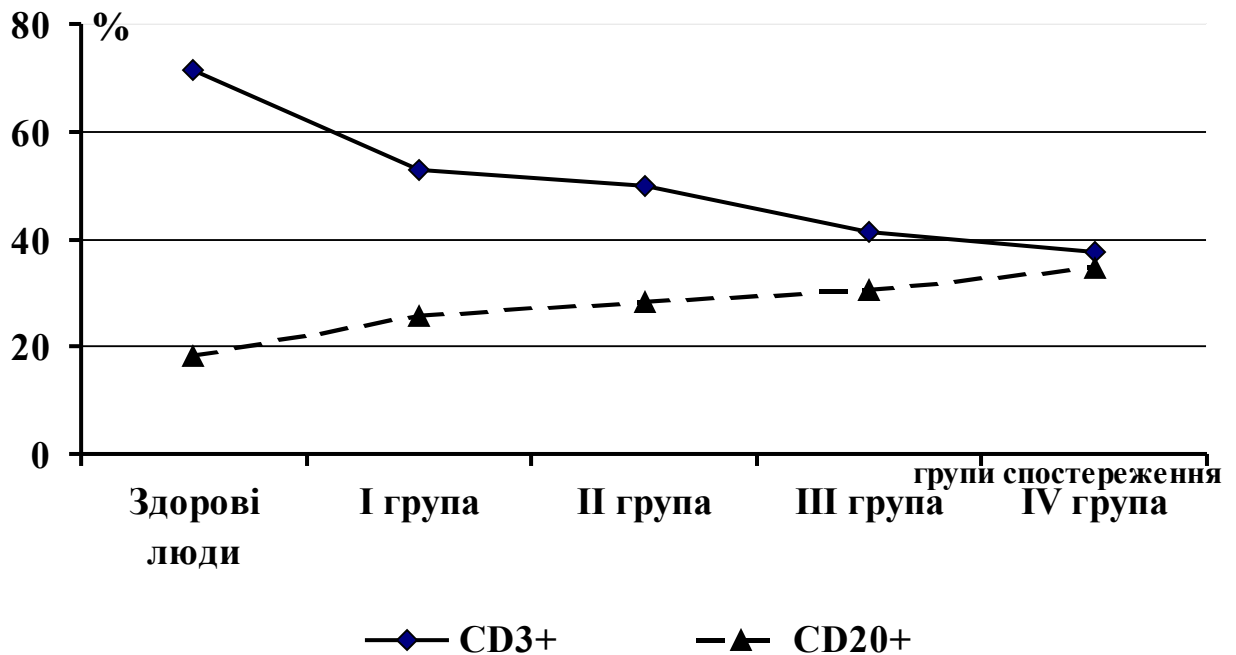


Рис. 3.27. Динаміка вмісту CD3+- та CD20+-лімфоцитів у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту

В ході статистичної обробки проведено розрахунок співвідношення Т/В-лімфоцитів (див. табл. 3.15). У пацієнтів з мінімальною активністю гепатиту отримано результат, який в 1,8 разу був нижче, ніж у здорових, у пацієнтів із слабо вираженою активністю гепатиту – в 2,1 разу, у пацієнтів з помірно вираженою активністю гепатиту – в 2,8 разу ($p < 0,05$). В групі хворих на ХГС з вираженою активністю патологічного процесу в печінці відмічено найменше значення співвідношення кількості CD3/CD20-лімфоцитів, яке дорівнювалося $1,08 \pm 0,06$ і було в 3,5 разу нижче, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Слід відмітити, що в усіх випадках зниження означеного показника відбувалося за рахунок зменшення кількості Т-лімфоцитів та одночасного підвищення вмісту В-лімфоцитів.

Такі результати свідчать про розвиток недостатності клітинної ланки імунітету у хворих на ХГС, яка збільшується у міру прогресування

активності хвороби. Самі по собі В-клітини не є здатними розпізнати чужорідний антиген без Т-клітин.

Таким чином, у обстежених хворих на ХГС виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Th-лімфоцитів (CD4+), підвищенням кількості Ts-лімфоцитів (CD8+). Внаслідок цього відбувався й зсув імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Показник імунорегуляторного індексу відображає не лише розвиток імунodefіциту, а також активність запального процесу в печінці хворих. Також встановлено зменшення кількості НК-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т/В-лімфоцитів.

Отже, проведені дослідження показали, що у хворих на ХГС відбуваються суттєві зміни з боку метаболічних процесів та імунної системи (які охоплюють як клітинну, так і гуморальну ланку). Проникнення HCV до організму людини та його репродукція є пусковим механізмом активації процесів ПОЛ, внаслідок чого спостерігається накопичення надлишкових продуктів пероксидації. АОС функціонує в напруженому режимі та стає неспроможною нейтралізувати ушкоджуючі речовини. Відбувається порушення цілісності біомембран гепатоцитів та, як наслідок, розвивається функціональна недостатність клітин. Прогресуюча метаболічна інтоксикація призводить до значних змін з боку імунної системи, які проявляються недостатністю інтерферогенезу, зростаючим дисбалансом в цитокіновій системі, змінами в субпопуляційному складі лімфоцитів. Виразність таких процесів залежала від активності патологічного процесу в печінці. Клінічно такі порушення, залежно від ступеня їх виразності, призводять до подальшого прогресування хронічного гепатиту, розвитку фіброзу та цирозу печінки.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ АМІКСИНУ ІС НА ДИНАМІКУ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВ, МЕТАБОЛІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

4.1. Клінічна ефективність аміксину ІС у хворих на ХГС

З метою корекції метаболічних та імунологічних порушень, які відбувалися у хворих на ХГС, запропоновано включити до комплексної терапії індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС. Підставою для вибору препарату з групи інтерферогенів було те, що: використання індукторів інтерферогенезу сприяє синтезу власного IFN, який не володіє антигенністю (на відміну від рекомбінантних IFN); одноразове введення індукторів забезпечує відносно тривалу циркуляцію IFN на терапевтичному рівні; індуктори справляють імуномодулюючий вплив, володіють широким діапазоном протівірусної активності. Важливим моментом є те, що при застосуванні індукторів IFN, як правило, не спостерігається несприятливих побічних ефектів. Також обмеженим є коло протипоказань для цих препаратів, яке включає: вагітність і лактацію, тяжкі захворювання печінки, нирок і крові, аутоімунні та алергічні захворювання.

Одним з найбільш перспективних індукторів IFN, на наш погляд, є препарат аміксин ІС – низькомолекулярний синтетичний індуктор IFN ароматичного ряду з класу флуоренонів. Препарат виробляється у вигляді таблеток, вкритих оболонкою, що є зручною формою для використання. Препарат дозволено для застосування Фарм. Комітетом України (№ UA/2559/01/02 від 25.01.2005 до 25.01.2010).

Аміксин ІС посилює утворення IFN клітинами епітелію кишечника, гепатоцитами, Т-лімфоцитами і гранулоцитами. Застосування препарату призводить до стимуляції синтезу ранніх і пізніх IFN- α та IFN- β . Також

встановлено, що аміксин ІС здатний відновлювати співвідношення Th/Ts-лімфоцитів.

Під час проведення дослідження ефективності лікування хворі на ХГС були розділені на дві групи: контрольну та основну. Контрольну групу склали 30 хворих на ХГС із слабо вираженою та 30 хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту, яким призначали загальноприйнятну базисну терапію, що включала діету №5 за Певзнером, препарати урсодезоксихолевої кислоти, антиоксидантні препарати, гепатопротектори, ентеросорбенти, полівітаміни.

До основної групи ввійшли 60 хворих на ХГС (30 - із слабкою та 30 – з помірною активністю гепатиту), яким, поряд із базисною терапією, призначали аміксин ІС за такою схемою: 0,125 г 1 раз на день 2 дні підряд на тиждень. Курс лікування складав 5 тижнів. Хворі отримували 10 курсів аміксинотерапії з місячною перервою між ними.

Контрольна і основна групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, можливою тривалістю інфекційного процесу, основними результатами попереднього лабораторного обстеження.

В результаті первинного обстеження встановлено, що найбільш частими скаргами хворих до початку лікування були: загальна слабкість, зниження працездатності, зниження апетиту, диспепсичні розлади, емоційна лабільність, тяжкість в правому підребер'ї, біль в суглобах, субфебрильна температура. Такі симптоми непокоїли 107 (89,2 %) хворих на ХГС. Лише 13 (10,8 %) обстежених не вказували на несприятливі відчуття.

Як видно з таблиці 4.1, під впливом лікування покращився загальний стан хворих, меншу кількість хворих непокоїли вище означені жалоби. Слід відмітити, що позитивний клінічний ефект встановлено вже після I курсу проведеної терапії в обох групах спостереження. Однак, найбільш вираженим він був в групі хворих, до лікування яких, поряд із

базисною терапією, включали індуктор ендогенного інтерферону аміксин ІС (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Динаміка основних скарг хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії**

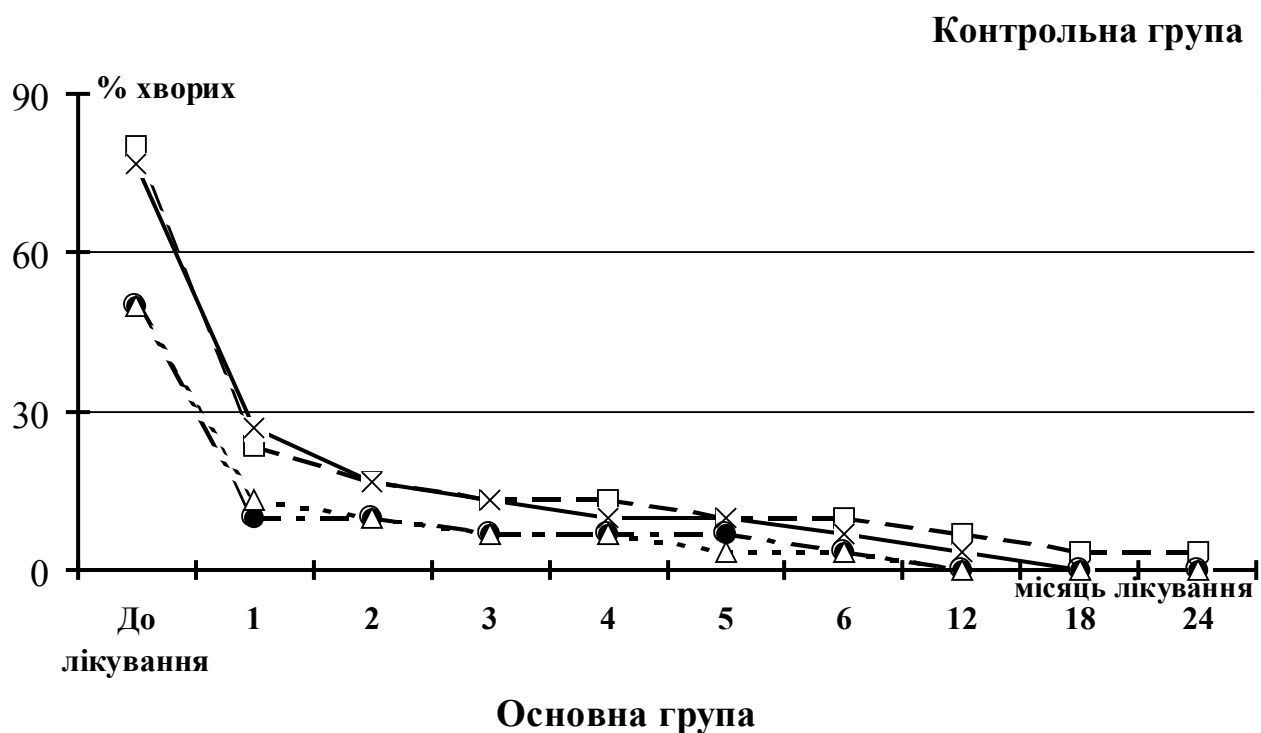
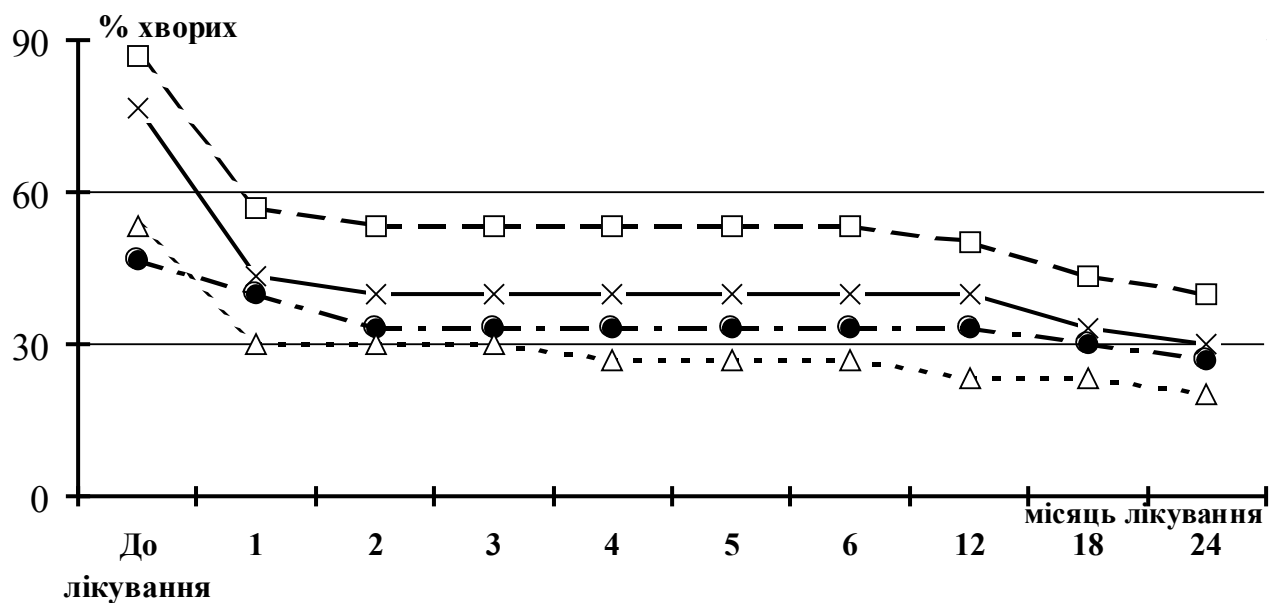
Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
Скарги хворих	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
Загальна слабкість	26	86,67 ± 0,87	24	80,0 ± 0,8	27	90,0 ± 0,9	26	86,67 ± 0,87
Диспепсичні явища	23	76,67 ± 0,77	23	76,67 ± 0,77	28	93,33 ± 0,93	28	93,33 ± 0,93
Емоційна лабільність	14	46,67 ± 0,47	15	50,0 ± 0,5	20	66,67 ± 0,67	17	56,67 ± 0,57
Тяжкість в правому підребер'ї	16	53,33 ± 0,53	15	50,0 ± 0,5	19	63,33 ± 0,63	18	60,0 ± 0,6
Біль в суглобах	10	33,33 ± 0,33	9	30,0 ± 0,30	13	43,33 ± 0,43	14	46,67 ± 0,47
Після І курсу лікування								
Загальна слабкість	17	56,67 ± 0,57	7	23,33 ± 0,23	21	70,0 ± 0,7	9	30,0 ± 0,3
Диспепсичні явища	13	43,33 ± 0,43	8	26,67 ± 0,27	17	56,67 ± 0,57	8	26,67 ± 0,27
Емоційна лабільність	12	40,0 ± 0,4	3	10,0 ± 0,1	14	46,67 ± 0,47	5	16,67 ± 0,17
Тяжкість в правому підребер'ї	9	30,0 ± 0,3	4	13,33 ± 0,13	13	43,33 ± 0,43	5	16,67 ± 0,17
Біль в суглобах	8	26,67 ± 0,27	2	6,67 ± 0,67	10	33,33 ± 0,33	4	13,33 ± 0,13

Продовж. табл. 4.1

Після V курсу лікування								
Загальна слабкість	15	50,0 ± 0,5	2	6,67 ± 0,67	16	53,33 ± 0,53	3	10,0 ± 0,1
Диспепсичні явища	12	40,0 ± 0,4	1	3,33 ± 0,03	14	46,67 ± 0,47	2	6,67 ± 0,07
Емоційна лабільність	10	33,33 ± 0,33	0		10	33,33 ± 0,33	2	6,67 ± 0,07
Тяжкість в правому підребер'ї	7	23,33 ± 0,23	0		11	36,67 ± 0,37	0	
Біль в суглобах	7	23,33 ± 0,23	1	3,33 ± 0,03	8	26,67 ± 0,27	1	3,33 ± 0,03
Після X курсу лікування								
Загальна слабкість	12	40,0 ± 0,4	1	3,33 ± 0,03	13	43,33 ± 0,43	2	6,67 ± 0,07
Диспепсичні явища	9	30,0 ± 0,3	0		11	36,67 ± 0,37	1	3,33 ± 0,03
Емоційна лабільність	8	26,67 ± 0,27	0		9	30,0 ± 0,3	2	6,67 ± 0,07
Тяжкість в правому підребер'ї	6	20,0 ± 0,2	0		9	30,0 ± 0,3	0	
Біль в суглобах	7	23,33 ± 0,23	1	3,3	7	23,33 ± 0,23	0	

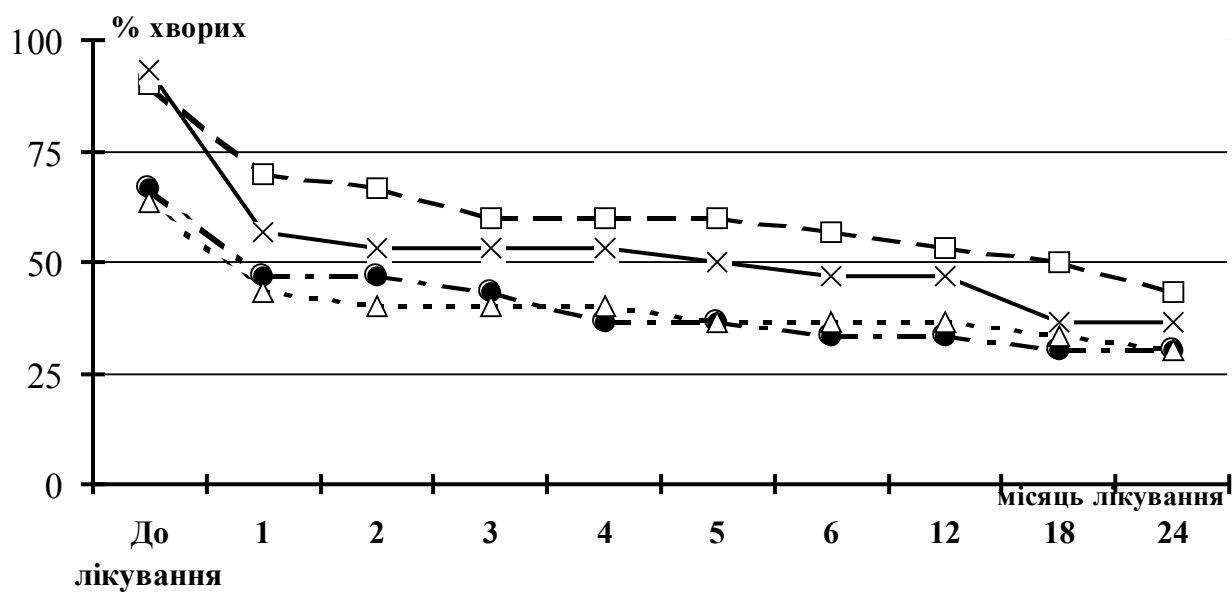
П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Найчастішою скаргою всіх обстежених хворих на ХГС (див. табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2) була загальна слабкість, яку до початку лікування відмічали 103 (85,8 %) обстежених. Після I курсу лікування продовжували скаржитися сумарно 54 (45 %) хворих: 24 (20 %) хворих із слабо вираженою активністю гепатиту (17 (28,3 %) чоловік отримували лише базисну терапію, 7 (11,7 %) – терапію з додаванням аміксину ІС), 30 (25 %) хворих з помірною активністю гепатиту (21 чоловік отримували лише базисну терапію, 9 (15 %) – терапію з додаванням аміксину ІС).

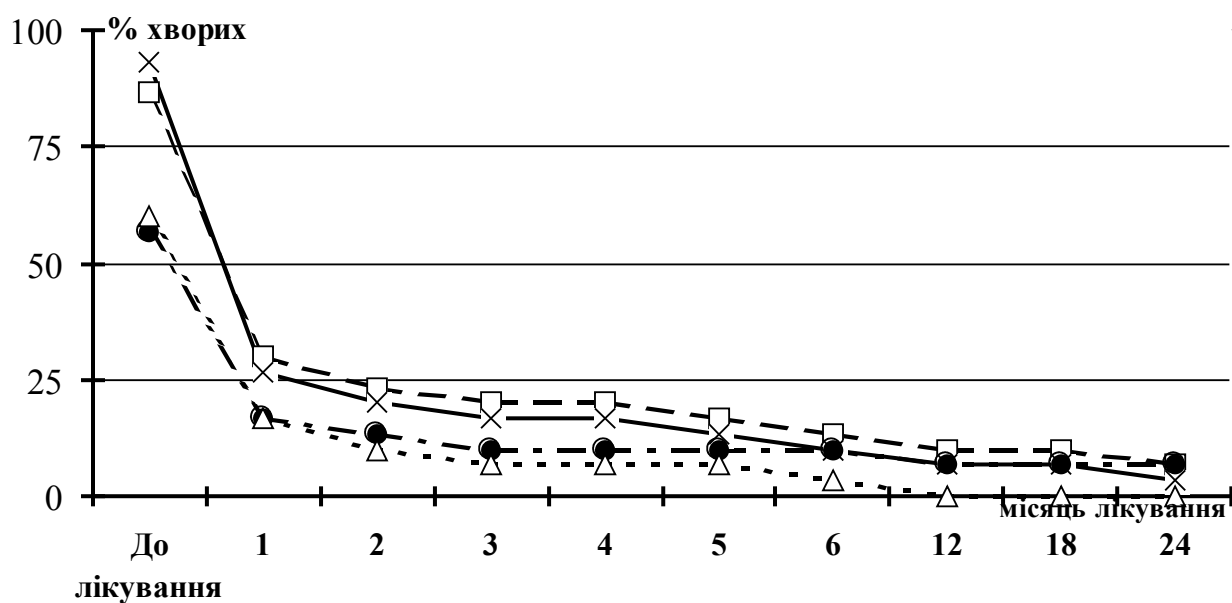


- Загальна слабкість —×— Диспепсичні явища
 —●— Емоційна лабільність - -△ - Тяжкість в правому підребер'ї

Рис. 4.1. Динаміка основних скарг хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту залежно від засобу та тривалості лікування



Контрольна група



Основна група

- | | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| —□— Загальна слабкість | —×— Диспепсичні явища |
| —●— Емоційна лабільність | - -△ - Тяжкість в правому підребер'ї |

Рис. 4.2. Динаміка основних скарг хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу та тривалості лікування

Після V курсу лікування кількість хворих, яких непокоїла загальна слабкість зменшилась в 2,9 разу, ще більш значною стала різниця між чисельністю хворих в контрольній (31 (51,7 %) пацієнт) та основній (5 (8,3 %) пацієнтів) групах. Після завершення X курсу терапії ця скарга залишалася у 25 (20,8 %) хворих, які отримували базисну терапію та у 3 (2,5 %) хворих, до терапії яких включали інтерфероноген аміксин ІС. Таким чином, кількість хворих, яких продовжувала непокоїти загальна слабкість зменшилась в 3,7 разу, причому в основній групі – в 16,7 разу, в контрольній – в 2,1 разу.

Наступною скаргою, за частотою вказування хворих (див. табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2), були різноманітні диспепсичні розлади (нудота, блювота, погіршення апетиту, схильність до проносів або запорів та ін.). Такі порушення до початку лікування виявлено сумарно у 102 (85 %) хворих (у 51 представника контрольної та у 51 представника основної групи). Після закінчення I курсу терапії вони залишалися сумарно у 46 (38,3 %) хворих (30 (50 %) хворих отримували лише базисну терапію та 16 (26,7 %) – отримували терапію з додаванням аміксину ІС), V курсу – у 29 (24,2 %) хворих (26 (43,3 %) і 3 (5 %) хворих відповідно), X курсу – лише у 21 (17,5 %) хворого (20 (33,3 %) та 1 (1,7 %) хворий відповідно).

Емоційна лабільність (див. табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2) до початку лікування непокоїла сумарно 66 (55 %) хворих на ХГС з різним ступенем активності патологічного процесу в печінці (34 представники контрольної та 32 представники основної групи). Завершення вже I курсу лікування супроводжувалося значним зменшенням кількості обстежених, які відмічали таку скаргу – 34 (28,3 %) хворих (в групі, що отримувала лише загальноприйнятту терапію - 26 (43,3 %) чоловік, в групі, якої до базисної терапії включали аміксин ІС – лише 8 (13,3 %) чоловік). Після V курсу таку скаргу відмічали 22 (18,3%) хворих (20 (33,3 %) пацієнтів контрольної та 2 (3,3 %) пацієнти основної групи); після X курсу терапії – лише 20 (16,7%)

хворих: 17 (28,3 %) представників контрольної та 3 (5 %) представники основної групи (з помірною активністю гепатиту).

В результаті проведеного дослідження також встановлений позитивний вплив призначеного лікування (і базисної терапії, і терапії з додаванням аміксину ІС) на наявність таких скарг хворих, як відчуття тяжкості в правому підребер'ї та біль в суглобах (див. табл. 4.1). Однак, найбільш виражений позитивний клінічний ефект терапії встановлено у хворих, яким призначали інтерфероноген аміксин ІС.

Таким чином, включення до комплексної терапії хворих на ХГС препарату аміксин ІС позитивно впливало на клінічні прояви захворювання: зменшувалася тривалість та кількість таких ознак, як загальна слабкість, диспепсичні порушення, емоційна лабільність, відчуття тяжкості в правому підребер'ї біль в суглобах, що призводило до більш швидкого покращення самопочуття і, тим самим, покращення якості життя хворих – 56 (93,3 %) хворих.

Покращення самопочуття хворих супроводжувалося також позитивною динамікою лабораторних показників: концентрації загального білірубіну, активності АлАТ, показника тимолової проби. Як видно з таблиці 4.2, до початку лікування підвищення концентрації загального білірубіну встановлено сумарно у 47 (39,2 %) хворих на ХГС з різною активністю патологічного процесу в печінці. Після проведення I курсу лікування високий вміст цього показника залишався у 13 (10,8 %) хворих: всі отримували базисну терапію. Після проведення V курсу терапії гіпербілірубінемія не була зафіксована ні в контрольній, ні в дослідній групах хворих.

Проведення біохімічного дослідження сироватки крові хворих дозволило встановити позитивний терапевтичний ефект призначеного лікування на активність АлАТ у пацієнтів із слабо вираженою та помірно вираженою активністю гепатиту. Так, при первинному обстеженні у 60

хворих зареєстрована активація АлАТ до 3 норм та ще у 60 хворих – до 10 норм.

Таблиця 4.2

**Динаміка основних лабораторних показників хворих
на ХГС в залежно від активності гепатиту та засобу терапії**

Групи спостереження Лабораторні показники	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
Гіпербілірубінемія	9	30,0 ± 0,30	9	30,0 ± 0,3	15	50,0 ± 0,5	14	46,67 ± 0,47
Активація АлАТ до 3 норм	30	100	30	100	0		0	
Активація АлАТ до 10 норм	0		0		30	100	30	100
Підвищення тимолової проби	28	93,33 ± 0,33	28	93,33 ± 0,93	30	100	30	100
Після I курсу лікування								
<i>Гіпербілірубінемія</i>	5	16,67 ± 0,17	0		8	26,67 ± 0,27	0	
Нормальна активність АлАТ	4	13,33 ± 0,13	9	30,0 ± 0,3	1	3,33 ± 0,03	5	16,67 ± 0,17
Активація АлАТ до 3 норм	26	86,67 ± 0,87	21	70,0 ± 0,7	8	26,67 ± 0,27	19	63,33 ± 0,63
Активація АлАТ до 10 норм	0	30,0 ± 0,3	0		21	70,0 ± 0,7	6	20,0 ± 0,2
Підвищення тимолової проби	26	86,67 ± 0,87	23	76,67 ± 0,77	28	93,33 ± 0,93	25	83,33 ± 0,83
Після V курсу лікування								
Нормальна активність АлАТ	10	33,33 ± 0,33	23	76,67 ± 0,77	3	10,0 ± 0,1	16	53,33 ± 0,53

Продовж. табл. 4.2

Активация АлАТ до 3 норм	20	66,67 ± 0,67	7	23,33 ± 0,23	9	30,0 ± 0,3	12	40,0 ± 0,4
Активация АлАТ до 10 норм	0		0		18	60,0 ± 0,6	2	6,67 ± 0,07
Підвищення тимолової проби	24	80,0 ± 0,8	14	46,67 ± 0,47	25	83,33 ± 0,83	16	53,33 ± 0,53
Після X курсу лікування								
Нормальна активність АлАТ	12	40,0 ± 0,4	28	93,33 ± 0,93	8	26,67 ± 0,27	23	76,67 ± 0,77
Активация АлАТ до 3 норм	18	60,0 ± 0,6	2	6,67 ± 0,07	6	20,0 ± 0,2	7	23,33 ± 0,23
Активация АлАТ до 10 норм	0		0		16	53,33 ± 0,53	0	
Підвищення тимолової проби	20	66,67 ± 0,67	8	26,67 ± 0,27	24	80,0 ± 0,8	13	43,33 ± 0,43

Примітка. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

При слабо вираженій активності гепатиту після I курсу лікування (див. табл. 4.2) відновлення активності АлАТ спостерігалось сумарно у 13 (21,7 %) хворих (4 (13,3 %) отримували базисну терапію, 9 (30 %) – терапію з включанням аміксину ІС); після V курсу лікування – у 33 (55 %) хворих (10 (33,3 %) представників контрольної та 23 (76,7 %) представники основної групи). Закінчення X курсу терапії характеризувалося наступними даними: сумарно у 40 (66,7 %) хворих активність АлАТ була в межах фізіологічних величин, з них 12 (40 %) хворим призначали лише базисну терапію, 28 (93,3 %) – терапію з використанням інтерферогену аміксину ІС. Відповідно, у 20 (33,3 %) хворих залишалася активация ферменту АлАТ (до 3 норм): в цьому випадку переважали представники контрольної групи – 18 чоловік.

Співставлення результатів дослідження у хворих з первинно діагностовано помірно вираженою активністю запального процесу в печінці виявило аналогічну тенденцію динаміки АлАТ під впливом призначеного лікування: використання аміксину ІС сприяло більш швидкому зменшенню

цього показника. Після I курсу терапії активність АлАТ залишалась на початковому рівні сумарно у 27 (45 %) хворих (21 (70 %) представник контрольної та 6 (20 %) – основної групи), підвищувалася до 3 разів – у 27 (45 %) хворих (відповідно 8 (26,7 %) та 19 (63,3 %) хворих) та була в межах фізіологічних величин у 6 (10 %) хворих (відповідно 1 та 5 хворих). Подальше лікування призводило до таких результатів: не спостерігалось зниження активності АлАТ сумарно у 20 (33,3 %) хворих (18 (60 %) отримували лише базисну терапію, 2 (6,7 %) – терапію з включанням аміксину ІС), активність АлАт була підвищеною до 3 норм – у 21 (35 %) хворого (9 (30 %) представників контрольної та 12 (40 %) – основної групи) та відповідала показнику практично здорових у 19 (31,7 %) обстежених (відповідно 3 (10 %) та 16 (53,3 %) хворих). Закінчення терапії показало, що у значної кількості хворих, яким призначали інтерфероген аміксин ІС відбувалося суттєве зменшення активності АлАТ: у 23 (76,7 %) хворих цей показник дорівнював фізіологічному показнику, у 7 (23,3 %) – збільшувався до 3 норм. У хворих, в лікуванні яких використовували лише базисну терапію зареєстровано інші результати: нормальна активність АлАТ – у 8 (26,7 %) чоловік, активація АлАТ до 3 норм – у 6 (20 %) чоловік; активація АлАТ до 10 норм – у 16 (53,3 %) чоловік.

Також під впливом проведеної терапії спостерігалось зниження показника тимолової проби. Отримані результати знаходились у межах фізіологічних величин після I курсу лікування у 18 (15 %) хворих (6 (10 %) представників контрольної та 12 (20 %) представників основної групи), після V курсу лікування – у 41 (34,2 %) хворого (11 (18,3 %) та 30 (50 %) відповідно), після X – у 61 (50,8 %) хворого (22 (36,7 %) та 39 (65 %) відповідно). Слід відмітити, що найбільш суттєвий вплив на показник тимолової проби справляв метод комплексного лікування з використанням індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС.

Зміни показників складових ДЛШ за М. Bonacini (кількість тромбоцитів, протромбінів час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення та співвідношення АлАТ/АсАТ), які відбувалися протягом лікування хворих, відобразилися на формуванні значення індексу фіброзу, що призвело до перерозподілу кількості хворих з ознаками слабого фіброзу, помірного фіброзу та цирозу печінки в групах спостереження. Аналіз отриманих даних показав, що такі зміни відбувалися, переважно, за рахунок збільшення кількості тромбоцитів, зменшення показника АлАТ/АсАТ. Нормалізація протромбінового часу хворих, в свою чергу, призводила до зниження протромбінового коефіцієнту та, далі при обчислюванні – Міжнародного нормалізованого відношення.

Як видно з таблиці 4.3, переважна кількість змін спостерігалася у хворих, індекс фіброзу яких (за ДЛШ) при первинному обстеженні був в межах 0-3 або 4-6 балів. Тобто, зміни з боку печінки розцінювалися як ознаки слабого або помірного фіброзу.

Таблиця 4.3

Динаміка індексу фіброзу за ДЛШ у хворих

на ХГС в залежності від активності гепатиту та засобу терапії

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту				
	базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	
Індекс фіброзу за ДЛШ	1	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування									
0 – 3 (слабкий фіброз)	15	50,0 ± 0,5	16	53,33 ± 0,53	12	40,0 ± 0,4	11	36,67 ± 0,37	
4 – 6 (помірний фіброз)	13	43,33 ± 0,43	13	43,33 ± 0,43	16	53,33 ± 0,53	16	53,33 ± 0,53	

Продовж. табл. 4.3

7 і більше (цироз)	2	6,67 ± 0,67	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1
Після I курсу лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	16	53,33 ± 0,53	19	63,33 ± 6,33	12	40,0 ± 0,4	13	43,33 ± 0,43
4 – 6 (помірний фіброз)	12	40,0 ± 0,4	10	33,33 ± 0,33	16	53,33 ± 0,53	14	46,67 ± 0,47
7 і більше (цироз)	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1
Після V курсу лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	17	56,67 ± 0,57	23	76,67 ± 0,77	14	46,67 ± 0,47	19	63,33 ± 6,33
4 – 6 (помірний фіброз)	11	36,67 ± 0,37	6	20,0 ± 0,2	14	46,67 ± 0,47	9	30,0 ± 0,3
7 і більше (цироз)	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
Після X курсу лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	18	60,0 ± 0,6	25	83,33 ± 0,83	15	50,0 ± 0,5	21	70,0 ± 0,7
4 – 6 (помірний фіброз)	10	33,33 ± 0,33	4	13,33 ± 0,13	13	43,33 ± 0,43	7	23,33 ± 0,23
7 і більше (цироз)	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Так, до початку лікування ознаки слабого фіброзу відмічено в групі із слабо вираженою активністю гепатиту сумарно у 31 (51,7 %) хворого, після I курсу – у 34 (56,7 %) хворих (16 (53,3 %) хворим призначали базисну та 18 (60 %) хворим – аміксинотерапію); після V курсу – сумарно у 40 (66,7 %) хворих (відповідно 17 (56,7 %) та 23 (76,7 %) хворих); після X – сумарно у 43 (71,7 %) хворих (відповідно 18 (60 %) та 25 (83,3 %) хворих). Разом з цим зменшувалася кількість хворих з ознаками помірного фіброзу: до початку лікування зареєстровано сумарно 26 (43,3 %) таких хворих, після 1-го місяця лікування – 22 (36,7 %) хворих (12 (40 %) представників контрольної та 10

(33,3 %) – основної групи); після 10-го місяця – 17 (28,3 %) хворих (відповідно 11 (36,7 %) та 6 (20 %) чоловік); після 20-го місяця – 14 (23,3 %) хворих (відповідно 10 (33,3 %) та 4 (13,3 %) хворих).

При первинному обстеженні хворих з помірно вираженою активністю гепатиту, сумарно у 23 (38,3 %) чоловік встановлено ознаки слабкого фіброзу (див. табл. 4.3), у 32 (53,3 %) – ознаки помірного фіброзу та у 5 (8,3 %) – ознаки цирозу за ДЛШ. Протягом лікування співвідношення цих показників змінювалося та залежало від засобу терапії. Так, вже після I курсу лікування індекс фіброзу за ДЛШ був в межах 0 – 3 бали у 25 (41,7 %) обстежених (з них 12 (40 %) отримували базисну терапію, а 13 (43,3 %) призначали аміксин ІС); 4 – 6 балів – у 30 (50 %) обстежених (відповідно 16 (53,3 %) та 14 (46,7 %) хворих); 7 і більше балів – у 5 (8,3 %) обстежених (як до початку лікування). Проведення V курсу терапії супроводжувалося такими значеннями: сумарно у 33 (55 %) хворих результати дослідження розцінені, як слабкий фіброз (14 (46,7 %) представників контрольної та 19 (63,3 %) представників основної групи), у 23 (38,3 %) – як помірний фіброз (відповідно 14 (46,7 %) та 9 (30 %) хворих), у 4 (6,7 %) – як цироз печінки (відповідно 2 та 2). Ще більші зміни відбувалися після X курсу лікування: значно збільшилася кількість пацієнтів з ознаками слабкого фіброзу (15 (50 %) призначали базисну терапію, в лікуванні 21 (70 %) використовували аміксин ІС); зменшилась кількість хворих з ознаками помірного фіброзу – сумарно 20 (33,3 %) обстежених (відповідно 13 (43,3 %) та 7 (23,3 %) хворих) та практично не змінилася кількість хворих з ознаками цирозу печінки – 4 (відповідно 2 та 2).

Таким чином, якщо по закінченню лікування з використанням аміксину ІС (див. табл. 4.3) збільшилась кількість обстежених хворих, у яких індекс фіброзу за ДЛШ складав 0-3 бали, то індекс фіброзу, який дорівнював 4-6 балів було зареєстровано у значно меншій (ніж до початку проведення терапії) кількості обстежених. Перехід хворих з групи помірного фіброзу до

групи слабкого фіброзу відбувався після закінчення V та X курсів лікування. Однак, призначена терапія не справляла суттєвий вплив на індекс фіброзу у хворих, при первинному обстеженні яких встановлено ознаки цирозу печінки за даними ДЛШ.

Отримані дані супроводжувалися також позитивною динамікою результатів об'єктивного обстеження хворих. І в контрольній, і в дослідній групах після проведеного лікування встановлено зменшення кількості хворих, у яких пальпаторно та перкуторно визначалися ознаки гепато- або гепатоспленомегалії. Але, найбільш виражений клінічний ефект терапії спостерігався за умов призначення аміксину ІС – зменшення або нормалізація розмірів печінки відмічено у 33 (55 %) хворих основної групи та у 19 (31,7 %) хворих контрольної групи, розмірів печінки та селезінки – відповідно у 14 (23,3 %) та у 5 (8,3 %) хворих. Результати об'єктивного дослідження підтверджувалися позитивною динамікою показників УЗД органів черевної порожнини.

Цікавими, на наш погляд, були результати дослідження наявності RNA HCV в крові хворих на ХГС в ході лікування (табл. 4.4). Слід відмітити, що в зв'язку зі значним переважанням генотипу 1b HCV серед хворих на ХГС (у 82,8 % обстежених) в Одеському регіоні, порівняльна оцінка ефективності лікування залежно від генотипу не проводилася.

Сероконверсію відмічено після V курсу комплексного лікування із застосуванням аміксину ІС: RNA HCV виявлено у 53 (88,3 %) хворих основної групи: у 26 діагностовано слабо виражену, у 27 – помірно виражену активність гепатиту. Закінчення X курсу терапії з використанням індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС супроводжувалося наступними показниками: RNA HCV знаходили у 49 (81,7 %) хворих: 24 пацієнти із слабо вираженою та 25 пацієнтів із вираженою активністю гепатиту. Отже, використання аміксину ІС сприяло елімінації HCV з

організму 11 (18,3 %) хворих із слабо вираженою та помірно вираженою активністю ХГС сумарно.

Таблиця 4.4

Динаміка наявності RNA HCV у хворих

на ХГС залежно від активності гепатиту та засобу терапії

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
RNA HCV +	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
RNA HCV +	30	100	30	100	30	100	30	100
Після I курсу лікування								
RNA HCV +	30	100	30	100	30	100	30	100
RNA HCV -	0		0		0		0	
Після V курсу лікування								
RNA HCV +	30	100	26	86,67 ± 0,87	29	96,67 ± 0,97	27	90,0 ± 0,9
RNA HCV -	0		4	13,33 ± 0,13	1	3,33 ± 0,33	3	10,0 ± 0,1
Після X курсу лікування								
RNA HCV +	27	90,0 ± 0,9	24	80,0 ± 0,8	29	96,67 ± 0,97	25	83,33 ± 0,83
RNA HCV -	3	10,0 ± 0,1	6	20,0 ± 0,2	1	3,33 ± 0,03	5	16,67 ± 0,17

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Проведена базисна терапія також не справляла суттєвого впливу на ерадикацію HCV (див. табл. 4.4).

Для оцінки результатів проведеної терапії ХГС використовували критерії прийняті Європейською групою з вивчення захворювань печінки (1996) та деякі доповнення (1999):

- первинна позитивна реакція (повна ремісія) – нормалізація активності АлАТ та АсАТ в ході лікування, підтверджена результатами не менш як двох послідовних аналізів, проведених з інтервалом один місяць, незалежно від того, чи зберігалася ремісія до кінця лікування, при цьому відбувається елімінація RNA HCV;

- неповна (часткова) ремісія – відбувається нормалізація АлАТ за умов збереження RNA HCV або знижається АлАТ за умов нестійкої (транзиторної) елімінації RNA HCV;

- відсутність реакції – відсутність позитивної динаміки активності АлАТ через 3 місяці від початку терапії без елімінації RNA HCV (в деяких випадках АлАТ може знижатися, але без елімінації RNA HCV навіть тимчасової);

- рецидив – повторне підвищення активності АлАТ та АсАТ або поява RNA HCV в ході лікування або найближчі 6 місяців після його закінчення.

Виходячи з означених критеріїв, за результатами проведеного лікування в дослідній групі встановлено:

- первинна позитивна реакція у 6 хворих із слабо вираженою та 5 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту (у 1 хворого цієї групи двічі спостерігалось підвищення активності АлАТ до 3 норм на фоні елімінації RNA HCV);

- неповна (часткова) ремісія у 13 хворих із слабо вираженою (у 9 хворих відбувалася нормалізація активності АлАТ за умов збереження RNA HCV, у 4 – зниження активності АлАТ за умов нестійкої елімінації RNA HCV) та у 15 хворих з помірною активністю гепатиту (нормалізація активності АлАТ за умов збереження RNA HCV зареєстрована у 8 хворих, зниження активності АлАТ за умов нестійкої елімінації RNA HCV – у 7 хворих);

- відсутність реакції у 6 хворих із слабо вираженою (у 3 хворих відмічено відсутність позитивної динаміки АлАТ через 3 місяці лікування за

умов збереження RNA HCV та у 3 хворих відбувалося деяке зниження активності АлАТ на фоні збереження RNA HCV) та 6 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту (у 2 хворих відмічено відсутність позитивної динаміки АлАТ через 3 місяці лікування за умов збереження RNA HCV та у 4 хворих відбувалося зниження активності АлАТ до 3 норм на фоні збереження RNA HCV) ;

- рецидив – у 5 хворих із слабо вираженою (повторне підвищення активності АлАТ у 3 хворих та поява RNA HCV в ході лікування у 2-х хворих) та у 4 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту (у всіх пацієнтів зафіксована поява RNA HCV).

Слід відмітити, що всі хворі добре переносили терапію з призначенням аміксину ІС, лише у 3 пацієнтів відмічено алергічну реакцію у вигляді шкірного висипу (прийом препарату не переривали).

На рис. 4.3 представлені результати клінічної ефективності проведеної терапії у хворих на ХГС контрольної та дослідної груп із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту.

Виходячи з вище викладеного, слід відмітити, що включання аміксину ІС до комплексної терапії хворих на ХГС із слабкою та помірно вираженою активністю гепатиту сприяло:

- значному покращенню якості життя у 56 (93,3 %) хворих;
- біохімічному одужанню у 39 (65 %) хворих;
- зменшенню кількості та скороченню тривалості рецидивів хвороби у 9 (15 %) хворих;

відповіли на терапію зникненням RNA HCV з сироватки крові 11 (18,3 %) хворих.

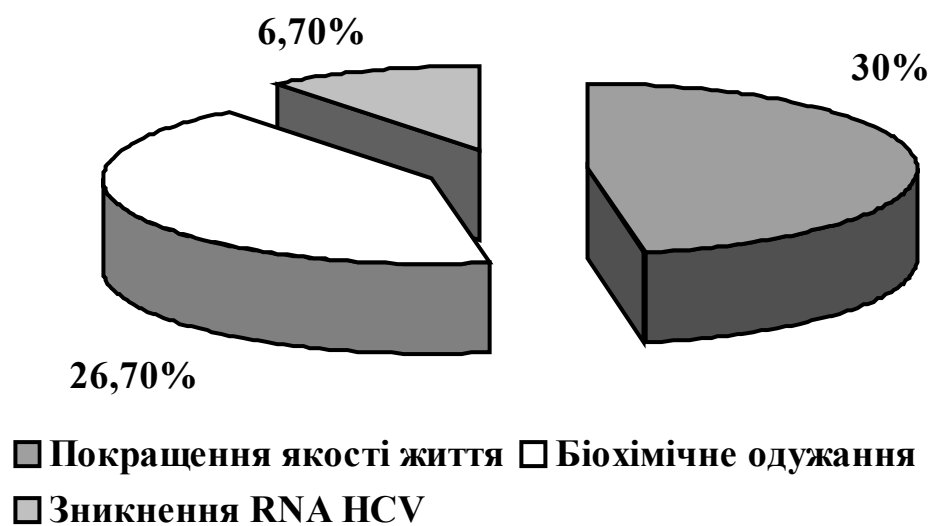


Рис. 4.3. Оцінка ефективності проведеної базисної терапії у хворих на ХГС із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту.

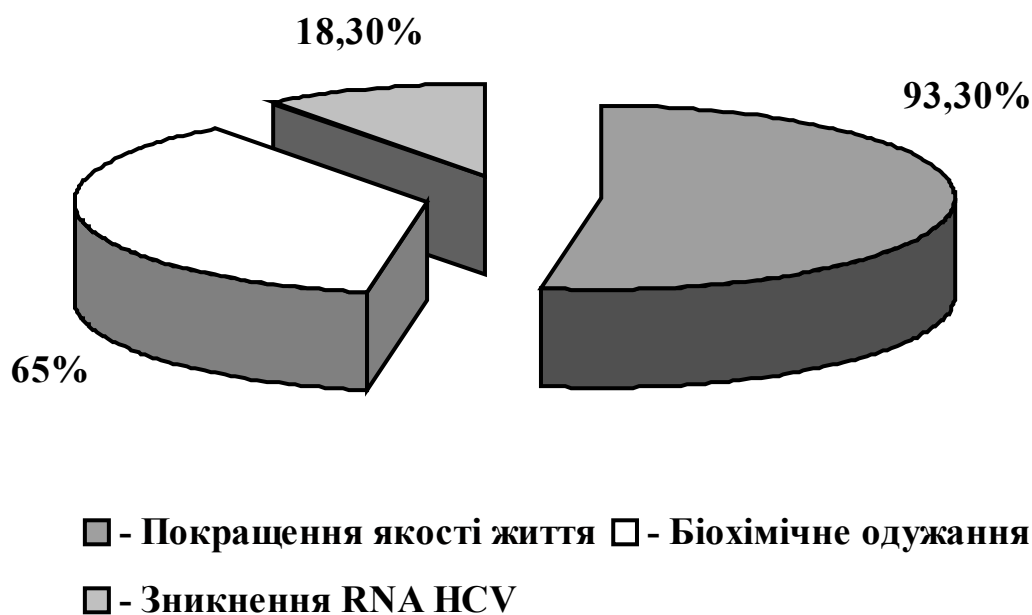


Рис. 4.4. Оцінка ефективності проведеної терапії з додаванням аміксину ІС у хворих на ХГС із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту

Прикладом можуть бути наступні спостереження.

Хворий В., 27 років, звернувся до Одеського міського гепатологічного центру 17.01.06 р. із скаргами на загальну слабкість, зниження працездатності, періодично відмічав відчуття важкості в правому підребер'ї, нудоту після вживання жирної їжі. Два роки тому в крові хворого знайдені антитіла до HCV. Однак, лікування хворий не отримував.

Об'єктивно: при огляді стан хворого середньої тяжкості. Шкірні покриви бліді. Язик вологий, обкладений біло-коричневим нальотом. Тони серця звучні, діяльність ритмічна. Частота серцевих скорочень – 70 за хвилину. АТ - 120/70 мм рт. ст. Аускультативно над легенями – везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, печінка +1,5 см, край середньої щільності, безболісний при пальпації. Селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові (18.01.06 р.): Ер. - $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб - 136 г/л, КП - 0,9; Тр - $250 \cdot 10^9/\text{л}$; Л - $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$, Е - 1, П - 2, С - 51, Л - 32, М - 14; ШЗЕ - 6 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (18.01.06 р.): загальний білірубін - 12,5 мкмоль/л; АлАТ - 1,2 ммоль/г·л; АсАТ - 0,8 ммоль/г·л; тимолова проба - 7 Од. АлАТ/АсАТ - 1,5.

Протромбіновий час - 12 с; INR - 1,1

В крові хворого виявлені: RNA HCV, аHCV IgM, аHCV IgG, аHCV NS3, аHCV NS4, аHCV NS5.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 3 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

У хворого діагностовано хронічний гепатит С (RNA HCV+), слабо виражена активність.

Хворому призначали аміксин ІС по 0,125 г один раз на день, два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів (10 курсів лікування з місячною перервою між ними), урсохол - 2 капсули двічі на день, глутаргін - 1 таблетка тричі на день протягом 3 тижнів, полівітаміни, ентеросгель - 1 столова ложка тричі на день протягом 1 місяця.

Після закінчення 1 місяця лікування стан хворого покращився, відмітив меншу інтенсивність загальної слабкості, однак, зберігався періодичний біль в животі. При об'єктивному обстеженні: язик вологий, не обкладений, живіт при пальпації м'який, печінка +1,5 см, край середньої щільності, безболісний при пальпації, селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові (27.02.06 р.): Ер. - $4,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб - 132 г/л, КП - 0,9; Тр - $230 \cdot 10^9/\text{л}$; Л - $5,0 \cdot 10^9/\text{л}$, Е - 1, П - 2, С - 54, Л - 33, М - 10; ШЗЕ - 6 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (27.02.06 р.): загальний білірубін – 11,0 мкмоль/л; АЛАТ – 1,0 ммоль/г·л; АсАТ – 0,7 ммоль/г·л; тимолова проба – 7 Од. АЛАТ/АсАТ – 1,4.

Протромбіновий час – 13 с; INR – 1,1

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 3 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

Після закінчення V курсу лікування хворий відмітив значне покращення самопочуття, зникнення загальної слабкості, диспепсичних порушень. При об'єктивному обстеженні: язик вологий, не обкладений, живіт при пальпації м'який, печінка +1,0 см, край середньої щільності, безболісний при пальпації, селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові (12.10.06 р.): Ер. - $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, Нь - 135 г/л, КП - 0,9; Тр – $280 \cdot 10^9$ /л; Л – $5,2 \cdot 10^9$ /л, Е - 0, П - 2, С - 60, Л - 30, М – 8; ШЗЕ - 5 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (12.10.06 р.): загальний білірубін – 16,0 мкмоль/л; АЛАТ – 0,7 ммоль/г·л; АсАТ – 0,5 ммоль/г·л; тимолова проба – 5 Од. АЛАТ/АсАТ – 1,4.

Протромбіновий час – 13 с; INR – 1,1

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 2 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

В крові хворого виявлені: RNA HCV, аHCV IgG, аHCV NS3, аHCV NS4, аHCV NS5.

Після X курсу лікування: хворий жалоб не пред'являв. Об'єктивно: шкірні покриви звичайного кольору, язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, печінка виступає з-під краю реберної дуги на 0,5 см, безболісна при пальпації.

Загальний аналіз крові (06.09.07 р.): Ер. – $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб - 141 г/л, КП -0,9; Тр – $280 \cdot 10^9/\text{л}$; Л – $5,2 \cdot 10^9/\text{л}$, Е - 1, П - 3, С - 54, Л - 33, М – 9; ШЗЕ - 4 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (06.09.07 р.): загальний білірубін – 16,5 мкмоль/л; АлАТ – 0,6 ммоль/г·л; АсАТ – 0,35 ммоль/г·л; тимолова проба – 5 Од. АлАТ/АсАТ – 1,8.

Протромбіновий час – 13 с; INR – 1,1

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 1 бал.

В крові хворого виявлені: RNA HCV, aHCV IgG.

Як видно з представленого прикладу, в результаті лікування з використанням аміксину ІС у хворого покращилося загальне самопочуття, після закінчення V курсу лікування відбувалася нормалізація активності АлАТ та АсАТ, зникли aHCV IgM. Однак, в сироватці крові хворого протягом всього періоду лікування та після його закінчення виявляли RNA HCV. Також слід відмітити зменшення розмірів в печінці в ході лікування та зниження показника індексу фіброзу за ДЛШ.

Хвора С., 35 років відмічала зниження працездатності, розлади уваги, загальну слабкість, зниження апетиту, нудоту, тяжкість в правому підребер'ї. За останні 10 місяців втратила 6 кг маси тіла. 1,5 роки тому встановлений діагноз хронічний гепатит С. Протягом цього періоду нерегулярно отримувала терапію: гепатопротектори, жовчогінні засоби, полівітаміни. Протівірусне лікування не проводилося.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан хворої середньої тяжкості, виражена блідість шкірних покривів, склери жовтушні. Язик – вологий, густо обкладений біло-сірим нальотом. Тони серця ритмічні, приглушені. Над легеньми при аускультатії везикулярне дихання. Живіт злегка здутий, печінка + 2,0 см, хвора відмічає болісність при пальпації, пальпується край селезінки.

Загальний аналіз крові (02.03.06 р.): Ер. - $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нь - 129 г/л, КП -0,85; Тр – $190 \cdot 10^9/\text{л}$; Л – $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$, Е - 2, П - 4, С - 43, Л - 40, М – 11; ШЗЕ - 8 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (06.03.06 р.): загальний білірубін – 32,5 мкмоль/л; АлАТ – 3,6 ммоль/г·л; АсАТ – 3,0 ммоль/г·л; тимолова проба – 11 Од. АлАТ/АсАТ – 1,2.

Протромбіновий час – 11 с; INR – 1,1

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 5 балів, що розцінювалося, як помірний фіброз.

В сироватці крові хворої знайдені: RNA HCV, аHCV IgM, аHCV IgG, аHCV NS3, аHCV NS4, аHCV NS5.

Враховуючи дані об'єктивного огляду, лабораторного дослідження, встановлений діагноз: Хронічний гепатит С (RNA HCV+), помірно виражена активність.

Лікування: аміксин ІС по 0,125 г один раз на день, два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів (10 курсів лікування з місячною перервою між ними), урсофальк - 2 капсули двічі на день, глутаргін, пангрол, ентеросгель, полівітаміни, супрастин.

Після закінчення I курсу аміксинотерапії стан хворої покращився: з'явився апетит, зникла жовтяниця, зменшилася загальна слабкість. Однак, зберігалися диспепсичні розлади, порушення уваги. Об'єктивно: шкірні покриви та слизові оболонки чисті, звичайного кольору. Язик – обкладений білим нальотом. Над легеньми везикулярне дихання. Живіт м'який при пальпації, помірно болісний в правому підребер'ї, печінка виступає з-під краю правої реберної дуги на 2,0 см, селезінка не збільшена.

Показники біохімічного дослідження крові (12.04.06 р.): загальний білірубін – 15,5 мкмоль/л; АлАТ – 2,7 ммоль/г·л; АсАТ – 1,8 ммоль/г·л; тимолова проба – 10 Од. АлАТ/АсАТ – 1,5.

Після закінчення V курсу лікування хвору непокоїла лише помірна загальна слабкість, відмітила збільшення маси тіла на 3 кг.

Показники біохімічного дослідження крові (19.12.06 р.): загальний білірубін – 17,0 мкмоль/л; АЛАТ – 1,5 ммоль/г·л; АсАТ – 1,1 ммоль/г·л; тимолова проба – 9 Од. АЛАТ/АсАТ – 1,4.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 3 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

Після X курсу лікування: стан хворої задовільний, жалоб не пред'являє. Язик – чистий, не обкладений. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка + 1 см, край безболісний, селезінка не збільшена.

Загальний аналіз крові (30.10.07 р.): Ер. - $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 142 г/л, КП -0,9; Тр – $310 \cdot 10^9/л$; Л – $5,0 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 2, С - 57, Л - 31, М – 9; ШЗЕ - 5 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (30.10.07 р.): загальний білірубін – 13,0 мкмоль/л; АЛАТ – 0,7 ммоль/г·л; АсАТ – 0,4 ммоль/г·л; тимолова проба – 7 Од. АЛАТ/АсАТ – 1,8.

Протромбіновий час – 12 с; INR – 1,1

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 2 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

В сироватці крові хворої знайдені: RNA HCV, aHCV IgG.

Проведене лікування хворої з помірно вираженою активністю ХГС призвело до покращення загального стану хворої, зникнення білірубінемії, нормалізації активності АЛАТ, АсАТ, зменшення розмірів печінки, зменшення показника індексу фіброзу за ДЛШ, що сприяло зміні трактування отриманих первинних результатів помірного фіброзу на слабкий фіброз. Тобто, можна відмітити, що на терапію аміксином ІС хвора відповіла покращенням якості життя та біохімічним одужанням. Але, не відбулося зникнення RNA HCV з сироватки крові хворої.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про ефективність застосування індуктора ендогенного IFN аміксину ІС в лікуванні хворих на ХГС із слабо вираженою та помірно вираженою активністю гепатиту, що проявляло себе скорішим зникненням жалоб у пацієнтів, позитивною динамікою даних об'єктивного обстеження (нормалізація розмірів печінки та селезінки), зниженням та нормалізацією активності АлАТ, зменшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки. Однак, аміксин ІС не справляв суттєвого впливу на елімінацію RNA HCV з організму хворих.

4.2. Динаміка процесів ПОЛ/АОС у хворих на ХГС під впливом аміксину ІС

На підставі отриманих даних щодо участі процесів ПОЛ та АОС в механізмах розвитку патологічного процесу при ХГС, на наш погляд, доцільним є вивчення динаміки активності цих систем під впливом різних засобів лікування.

Проведені дослідження показали, що призначена терапія сприяла зниженню активності процесів ПОЛ і в контрольній, і в основній групах пацієнтів. Але, при включенні до терапевтичного комплексу інтерферогену аміксину ІС відмічена більш чітка тенденція до нормалізації основних показників ПОЛ, ніж в групі хворих, в лікуванні яких використовували лише базисну терапію (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка концентрації ДК та МДА в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та засобу терапії (M±m)

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту	Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту	Здорові люди (n=50)
---------------------	--	---	---------------------

Показники	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
1	2	3	4	5	6
До початку лікування					
ДК, нмоль/л сироватки	14,04 ± 0,46*		17,56 ± 1,24**		11,37 ± 0,52
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	10,28 ± 0,95**		12,29 ± 1,12*		7,24 ± 0,14
МДА, нмоль/л сироватки	407,25 ± 6,21**		433,55 ± 8,75**		257,34 ± 5,83
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	221,64 ± 7,58*		276,84 ± 9,33*		143,61 ± 4,21
Після І курсу лікування					
ДК, нмоль/л сироватки	13,92 ± 0,67*	13,74 ± 0,41*	15,91 ± 0,84**	14,25 ± 0,76*	
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	9,84 ± 0,38*	9,25 ± 0,74**	11,37 ± 1,31*	10,49 ± 1,08*	
МДА, нмоль/л сироватки	380,51 ± 9,64**	351,67 ± 8,57*	376,13 ± 8,89**	329,38 ± 9,47**	
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	209,11 ± 8,93*	188,46 ± 7,81*	248,32 ± 9,12*	214,48 ± 8,65*	
Після V курсу лікування					
ДК, нмоль/л сироватки	13,32 ± 0,29*	12,17 ± 0,36	16,48 ± 1,54*	13,35 ± 1,67	

Продовж. табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	9,20 ± 0,57*	8,06 ± 0,72	10,98 ± 0,45*	8,34 ± 0,59*	
МДА, нмоль/л сироватки	365,67 ± 7,24**	268,13 ± 9,46	357,35 ± 9,52**	270,47 ± 8,71	
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	194,33 ± 6,70*	148,29 ± 6,05	219,68 ± 8,17*	156,72 ± 9,39	
Після X курсу лікування					
ДК, нмоль/л сироватки	13,03 ± 0,48*	11,90 ± 0,35	14,71 ± 0,83*	12,43 ± 0,61	
ДК, нмоль/л завису еритроцитів	8,75 ± 0,31*	7,76 ± 0,51	10,14 ± 0,62*	7,97 ± 0,78	
МДА, нмоль/л сироватки	328,72 ± 7,52*	260,95 ± 6,34	326,12 ± 10,29*	264,26 ± 8,14	
МДА, нмоль/л завису еритроцитів	160,37 ± 7,76*	140,73 ± 8,28	184,68 ± 7,35*	147,42 ± 5,97	

П р и м і т к и:

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

Результати дослідження вмісту ДК в сироватці крові хворих на ХГС із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту після I курсу лікування (див. табл. 4.5) були нижчими в порівнянні з аналогічними показниками при первинному обстеженні. Кратність зниження вмісту ДК у представників контрольної та основної груп із слабо вираженою активністю гепатиту була незначною в порівнянні з даними, отриманими до початку лікування ($p > 0,05$). У хворих з помірно вираженою активністю гепатиту концентрація ДК зменшувалася в 1,2 разу при умовах застосування аміксину ІС та в 1,1 разу при використанні лише базисної терапії.

Закінчення I курсу терапії також супроводжувалося зменшенням концентрації ДК в еритроцитах крові всіх обстежених хворих. Різниця показників хворих, яким призначали базисну терапію та хворих, до терапії яких додавали індуктор IFN була незначною ($p > 0,05$). Однак, в усіх групах спостереження отримані значення вмісту ДК і в сироватці крові, і в

еритроцитах вірогідно відрізнялися від відповідних показників здорових обстежених ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Після V курсу лікування (див. табл. 4.5) встановлено подальше зниження кількості ДК і в сироватці крові, і в еритроцитах хворих на ХГС. Більш суттєве зменшення вмісту цього продукту ПОЛ спостерігалось при призначенні терапії з включенням аміксину ІС. Слід відмітити, що в дослідній групі хворих після 10 місяців лікування кількість початкового продукту ПОЛ в сироватці крові відповідала фізіологічній величині ($p > 0,05$). Результати контрольної групи були значно вищими за показники здорових обстежених ($p < 0,05$). Так, у хворих із слабо вираженою активністю ХГС, які отримували лише базисну терапію вміст ДК складав ($8,06 \pm 0,72$) нмоль/л завису еритроцитів ($p > 0,05$ порівняно з показником здорових осіб); у хворих з помірно вираженою активністю ХГС – ($8,34 \pm 0,59$) нмоль/л завису еритроцитів ($p < 0,05$ порівняно з показником здорових осіб). Така середня величина концентрації ДК в еритроцитах хворих основної групи з помірно вираженою активністю гепатиту супроводжувалася нормалізацією активності АлАт лише у 10 представників цієї групи, у решти (20 хворих) – спостерігалася активація АлАТ до 3 норм.

Закінчення X курсу лікування супроводжувалося наступними даними: у хворих контрольної групи концентрація ДК в сироватці крові зменшувалася в 1,3 разу, в еритроцитах також в 1,3 разу при слабо вираженій активності гепатиту; відповідно в 1,5 та 1,4 разу – при помірно вираженій активності гепатиту. Такі показники були вірогідно вище, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). У представників основної групи, де було встановлено слабку активність гепатиту вміст ДК знижався в 1,4 разу в сироватці та в 1,5 разу в еритроцитах крові ($p < 0,05$); при помірній активності гепатиту – в 1,8 разу і в сироватці, і в еритроцитах крові хворих ($p < 0,05$). Статистична обробка даних показала, що результати, зареєстровані у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту, яким призначали лише базисну

терапію, значно відрізнялися від показників здорових ($p < 0,05$); у таких хворих на ХГС, які отримували терапію з призначенням аміксину ІС – знаходились в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$).

Динаміка концентрації МДА у хворих на ХГС під впливом проведеного лікування була аналогічною і характеризувалася її зниженням. Ступінь зменшення кількості МДА залежав від засобу та тривалості призначеної терапії (див. табл. 4.5). Так, вміст МДА набував зменшення вже після I курсу лікування у всіх обстежених хворих і в сироватці крові, і в еритроцитах. Однак, кратність зниження концентрації МДА у представників контрольної групи була незначною, отримані результати у таких хворих значно відрізнялися від норми ($p < 0,05$). В основній групі хворих отримані величини вмісту МДА були значно нижче, ніж в контрольній ($p < 0,05$). Але, перевищували значення здорових осіб ($p < 0,05$).

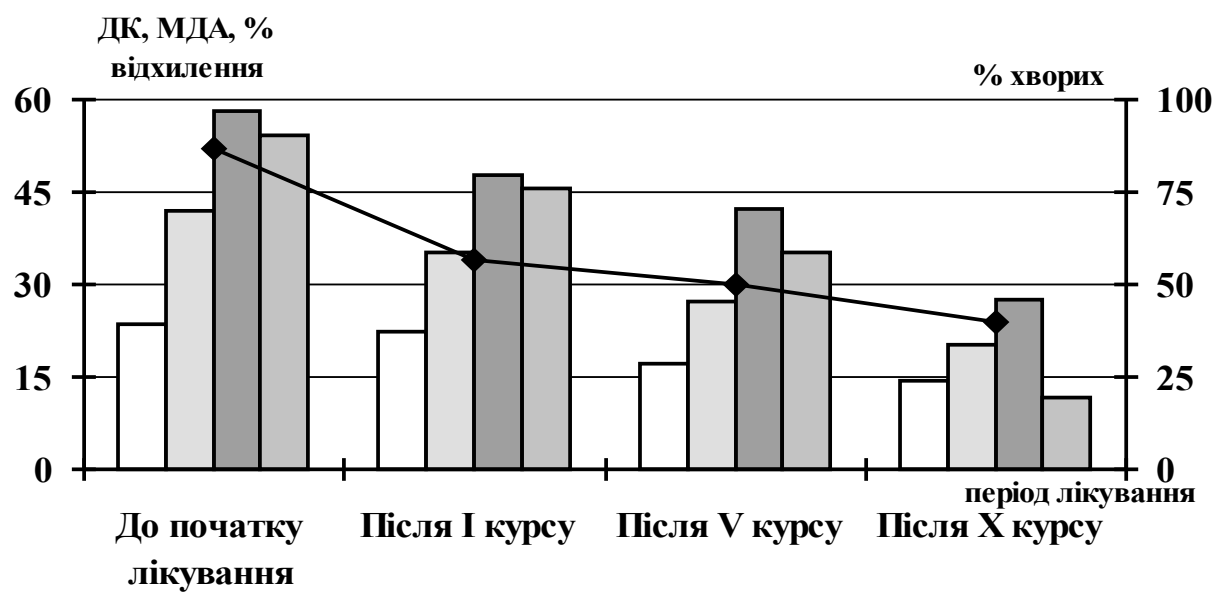
Обчислювання отриманих показників після V курсу лікування показало подальше зниження концентрації МДА під впливом призначеного лікування. В групі хворих із слабо вираженою активністю гепатиту зафіксовано наступні дані: у хворих, яким призначали базисну терапію відбувалося зменшення кількості МДА в 1,1 разу в сироватці крові та еритроцитах ($p > 0,05$); у хворих, яким проводили лікування з включенням аміксину ІС вміст МДА зменшився в сироватці крові та еритроцитах в 1,5 разу ($p < 0,05$). В групі хворих з помірною активністю гепатиту отримані дані були нижче даних до лікування в контрольній групі в 1,2 та 1,3 разу відповідно ($p < 0,05$); в основній – в 1,6 та 1,8 разу відповідно ($p < 0,01$). Привертає увагу той факт, що значення концентрації МДА у хворих із первинною активацією АлАТ до 3 норм та до 10 норм, які лікувалися аміксином ІС відповідали показникам здорових обстежених ($p > 0,05$).

За результатами проведених досліджень встановлено, що після X курсу лікування концентрація МДА в сироватці та еритроцитах крові хворих на ХГС, які отримували лише базисну терапію, була значно вищою, ніж у

хворих, яким призначали терапію із застосуванням інтерфероногену аміксіну ІС та вірогідно відрізнялися від показників здорових обстежених ($p < 0,05$). Так, в контрольній групі пацієнтів із слабо вираженою активністю гепатиту вміст МДА зменшився в 1,2 разу в сироватці крові та в 1,4 разу в еритроцитах крові порівняно з результатами, отриманими до початку лікування; в дослідній групі - в 1,6 та 1,6 разу відповідно. Суттєва різниця спостерігалася також при помірно вираженій активності гепатиту: якщо в контрольній групі відбувалося зменшення кількості МДА в 1,3 разу в сироватці та в 1,5 разу в еритроцитах крові (порівняно з показниками, встановленими при первинному обстеженні), то в основній групі отримані значення були нижче відповідно в 1,6 та 1,9 разу та знаходились в межах фізіологічних величин.

Поряд із зниженням вмісту продуктів ПОЛ в крові хворих, спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики і в контрольній, і в основній групах. Під впливом лікування зменшувалася кількість хворих, які скаржилися на загальну слабкість, диспепсичні явища, тяжкість в правому підребер'ї. Але, призначення аміксіну ІС сприяло більш швидкому усуненню цих скарг (рис. 4.5, 4.6, 4.7, 4.8).

Таким чином, проникнення НСV до організму хворих, подальша його реплікація в гепатоцитах призводить до інтенсифікації процесів ПОЛ, що беруть безпосередню участь в механізмах розвитку метаболічної інтоксикації, деструкції гепатоцитів, формування фіброзу та цирозу в печінковій тканині. Призначення аміксіну ІС сприяє зниженню концентрації продуктів ПОЛ, зменшенню активності деструктивного процесу в печінці, скорішому зникненню прояв інтоксикації, диспепсичних явищ, покращенню стану хворих.



Базисна терапія

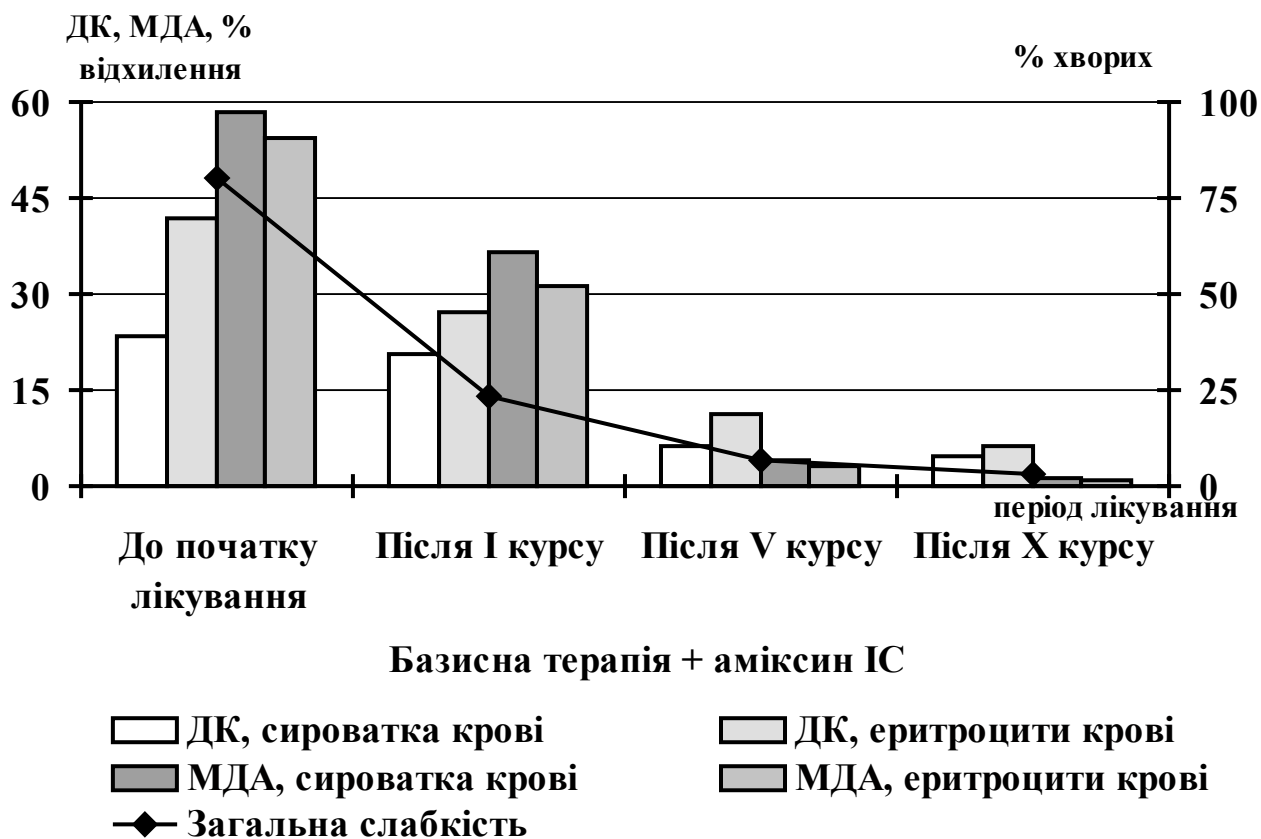


Рис. 4.5. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах і частоти загальної слабкості у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії

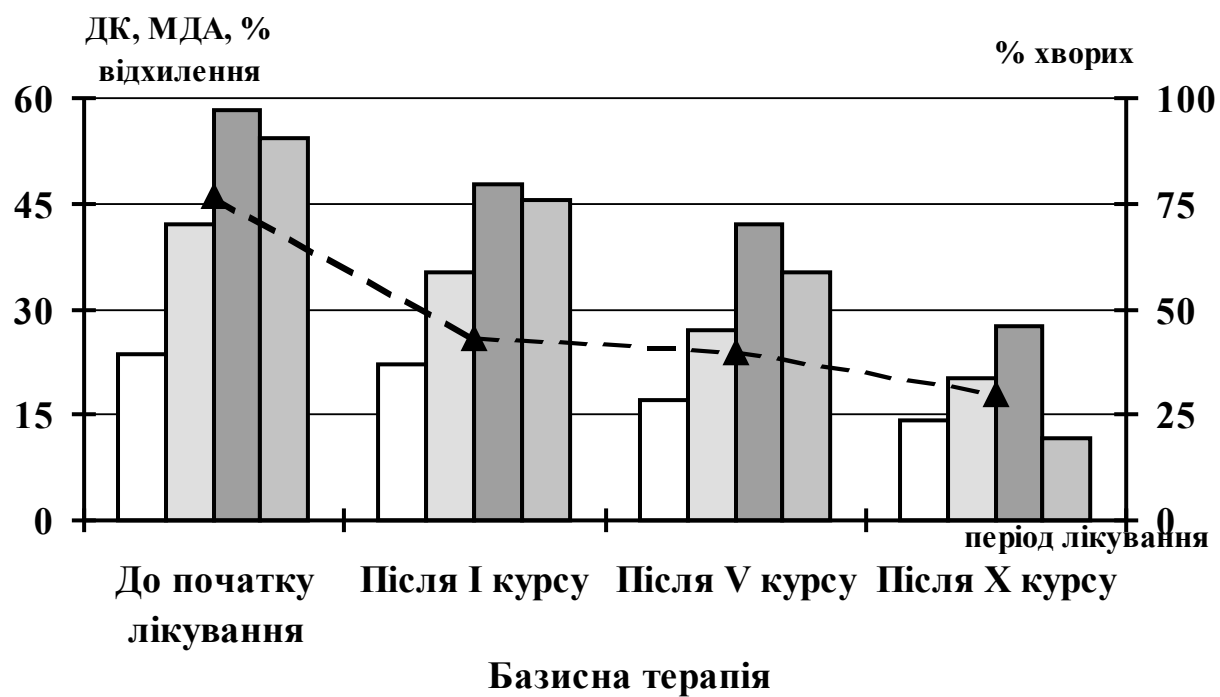
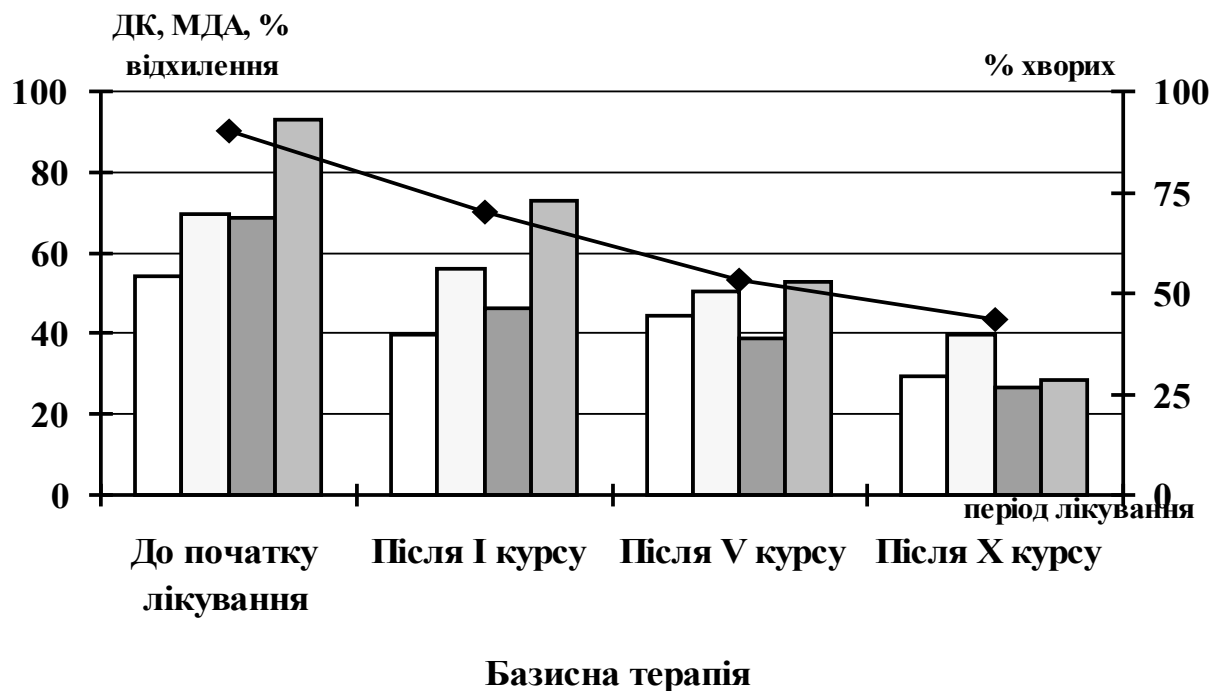


Рис. 4.6. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах та частоти диспепсичних розладів у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії



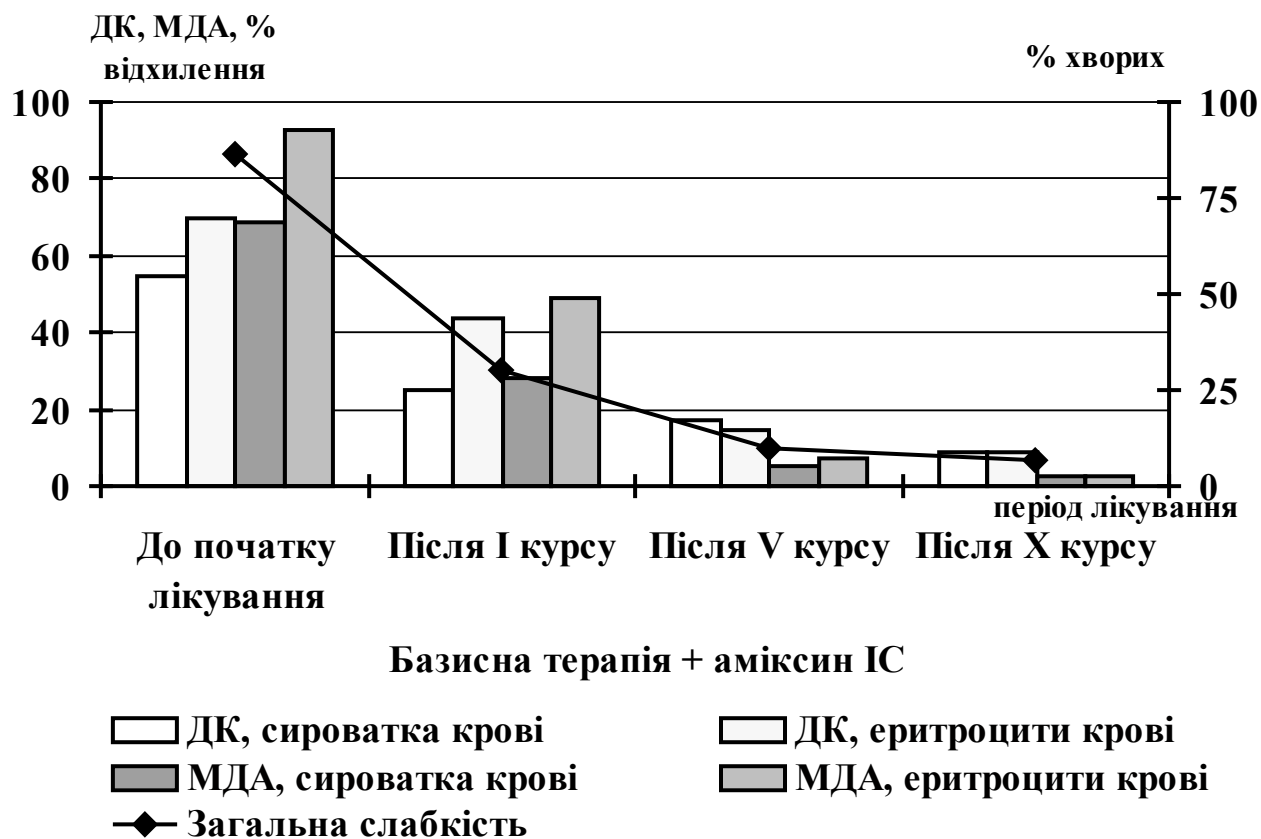


Рис. 4.7. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах та частоти загальної слабкості у хворих на ХГС із помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії

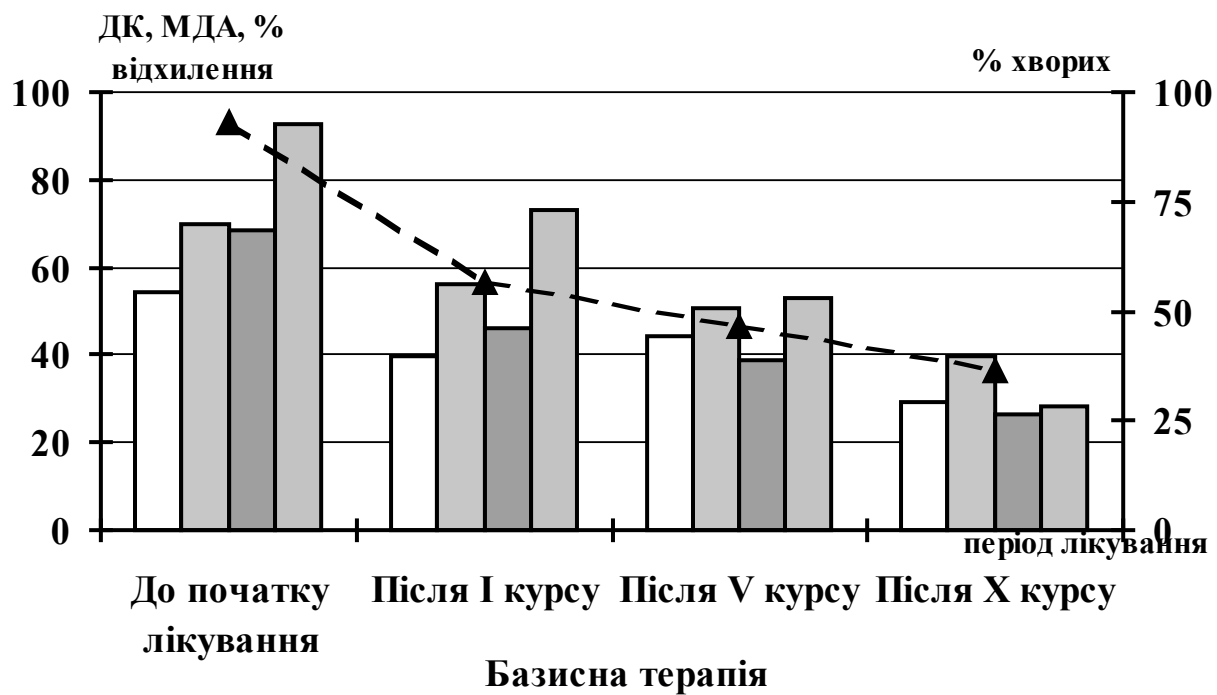


Рис. 4.8. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах та частоти диспепсичних розладів у хворих на ХГС із помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії

При призначенні комплексної терапії з використанням аміксину ІС відзначено усунення порушень, які відбувалися з боку системи антиоксидантного захисту організму хворих на ХГС до початку лікування (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

**Динаміка концентрації G-SH та активності ГР
у сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії (M±m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
G-SH, мг/мл сироватки	86,08 ± 7,97*	69,73 ± 5,86**	128,62 ± 6,31		
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	284,58 ± 8,22**	201,29 ± 8,74**	393,75 ± 9,46		
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г білка	24,72 ± 1,76**	19,40 ± 1,91**	35,39 ± 1,52		
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г Нв	194,23 ± 6,50**	173,21 ± 3,47**	241,23 ± 11,53		
Після І курсу лікування					
G-SH, мг/мл сироватки	92,76 ± 5,80*	103,71 ± 6,18*	76,09 ± 4,23*	92,92 ± 5,13**	
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	315,47 ± 9,12**	353,92 ± 8,46**	271,25 ± 9,03*	309,38 ± 12,62**	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г білка	27,07 ± 1,70*	30,56 ± 1,72**	23,98 ± 1,03**	25,71 ± 1,55*	

ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ / хвил. на 1г Нб	200,30 ± 15,63**	219,97 ± 6,92*	180,72 ± 6,26**	198,02 ± 7,52*	
--	---------------------	-------------------	--------------------	-------------------	--

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4	5	6
Після V курсу лікування					
G-SH, мг/мл сироватки	98,21 ± 6,41*	118,45 ± 5,54	85,44 ± 5,40*	114,41 ± 8,40	
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	343,31 ± 8,12**	379,21 ± 7,62	308,93 ± 8,01**	368,54 ± 12,43*	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г білка	29,99 ± 1,43*	32,81 ± 2,13	25,63 ± 1,26*	30,90 ± 3,88	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г Нb	210,58 ± 6,67*	234,11 ± 11,47*	198,07 ± 7,07*	226,42 ± 8,09	
Після X курсу лікування					
G-SH, мг/мл сироватки	103,14 ± 6,40*	140,35 ± 7,66	91,04 ± 5,64*	137,73 ± 6,30	
G-SH, мг/мл завису еритроцитів	359,66 ± 8,84*	407,82 ± 10,53	324,57 ± 9,13*	389,76 ± 9,71	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г білка	31,23 ± 1,15*	36,63 ± 1,38	27,94 ± 1,31*	33,53 ± 1,27	
ГР, нмоль НАДФ·Н ₂ /хвил. на 1г Нb	221,37 ± 6,31*	249,54 ± 7,30	207,85 ± 7,25*	238,46 ± 7,31	

П р и м і т к и:

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

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

Поряд із зниженням в крові хворих вмісту ДК та МДА відмічена тенденція щодо підвищення концентрації G-SH вже після закінчення I курсу лікування у всіх обстежених хворих. Так, при слабо вираженій активності патологічного процесу в печінці в контрольній групі хворих відбувалося збільшення вмісту відновлених форм глутатіону в сироватці крові та в еритроцитах лише в 1,1 разу (порівняно з відповідними показниками до початку терапії (p>0,05), а в основній групі хворих – 1,2 разу і в сироватці крові, і в еритроцитах (p<0,05). Аналогічні зміни встановлено при помірно

вираженій активності гепатиту: в контрольній групі кількість G-SH збільшилася в 1,1 разу в сироватці крові ($p>0,05$) та в 1,3 разу в еритроцитах ($p<0,05$), в основній групі пацієнтів – в 1,3 та 1,5 разу відповідно ($p<0,05$). Отримані значення і в контрольній, і в основній групах були вірогідно нижче за норму ($p<0,05$).

Як видно з таблиці 4.6, подальше проведення лікування супроводжувалося більш значним підвищенням кількості відновлених еквівалентів глутатіону в крові хворих контрольної та основної груп. Але, найбільші значення цього показника зафіксовані у пацієнтів, які в складі комплексної терапії отримували індуктор ендогенного IFN - аміксин ІС. Показники G-SH в сироватці крові хворих основної групи із слабо та помірно вираженою активністю гепатиту знаходились в межах фізіологічних величин ($p>0,05$) вже після закінчення V курсу терапії. В той час, як у представників контрольної групи вони набували суттєвого збільшення в порівнянні з відповідними первинними показниками ($p<0,05$), але, були значно менше результатів здорових обстежених ($p<0,01$).

Аналогічна динаміка встановлена при вивченні вмісту G-SH в еритроцитах крові хворих на ХГС. Співставлення результатів дослідження показало, що кількість G-SH в еритроцитах представників основної групи збільшилась в 2,1 разу порівняно з показником до початку лікування, але, залишалась декілька нижче, ніж у практично здорових ($p<0,05$). В еритроцитах крові хворих основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту концентрація G-SH відповідала показникам здорових обстежених ($p>0,05$); при помірно вираженій активності гепатиту – декілька перевищувала результат здорових обстежених ($p<0,05$).

Закінчення X курсу лікування характеризувалося високим, порівняно з первинним, вмістом G-SH. Слід відмітити, що концентрація цього складового компоненту системи антиоксидантного захисту в еритроцитах та сироватці крові хворих контрольної групи із слабо вираженою активністю гепатиту не відрізнялася від відповідних показників здорових обстежених. В контрольній

групі таких хворих вміст G-SH в сироватці крові був в 1,2, а в еритроцитах - в 1,1 разу нижче фізіологічних даних ($p < 0,05$).

В основній групі хворих з помірною активністю гепатиту відбувалося підвищення вмісту G-SH в сироватці крові в 1,7 разу, в еритроцитах – в 1,9 разу ($p < 0,05$). Остаточні значення вмісту G-SH у хворих, до лікування яких включали аміксин ІС відповідали показникам здорових осіб ($p > 0,05$). У хворих контрольної групи з помірною активністю гепатиту кратність збільшення кількості G-SH в сироватці крові та еритроцитах складала відповідно 1,3 та 1,6 ($p < 0,05$). Однак, отримані результати були значно нижче показників здорових обстежених ($p < 0,05$).

Збільшенню кількості відновлених форм глутатіону у обстежених хворих сприяло підвищення активності ферменту ГР, який каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону, тобто утворення G-SH. Слід відмітити, що динаміка активності ГР під час проведення лікування хворих була односпрямованою до змін концентрації G-SH.

Дані, наведені в таблиці 4.6, свідчать про те, що підвищення активності цього ферменту відбувалося поступово, ступінь зростання залежав від засобу та тривалості призначеної терапії. Так, у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту, які отримували лише базисну терапію, активація ГР в сироватці крові після I курсу лікування складала 1,1 після V – 1,2, після X – 1,3 разу та протягом всього періоду лікування залишалася значно нижчою, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$, $p < 0,01$). В той час, як у хворих, які отримували базисну терапію з включанням аміксину ІС цей показник збільшувався відповідно в 1,2, 1,3 та 1,4 разу та, починаючи з V курсу лікування знаходився в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$).

Динаміка активності ГР в еритроцитах крові хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту була аналогічною (див. табл. 4.6). Більш значні позитивні зміни зафіксовані за умов використання аміксинотерапії. Так, після X курсу лікування в еритроцитах хворих контрольної групи

підвищення активності ГР порівняно з показником до лікування було незначним ($p < 0,05$). В той час, як в основній групі хворих спостерігалось відновлення активності цього ферменту ($p < 0,05$). Тобто, нормалізація активності ГР в сироватці та еритроцитах крові відбувалася лише у хворих, яким призначали інтерфероген аміксин ІС. Активація ферментативної системи глутатіону супроводжувалася зниженням активності ферменту АлАТ у обстежених хворих. Але, більш скоріша нормалізація АлАТ і у більшій кількості хворих спостерігалася в основній групі (див. табл. 4.2).

Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту кратність активації ГР була більш значною (особливо в сироватці крові), ніж у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту. Але, у таких пацієнтів відзначено і більш значне пригнічення активності цього ферменту до початку лікування.

В контрольній групі хворих встановлено наступні показники: активність ГР у сироватці крові була вище, ніж при первинному обстеженні в 1,2 разу після І курсу лікування, в 1,3 разу – після V курсу лікування та в 1,4 разу – після X курсу лікування; в еритроцитах крові – в 1,04, 1,1 та 1,2 разу відповідно. Використання порівняльного аналізу показало, що отримані значення суттєво відрізнялися від результатів здорових обстежених ($p < 0,05$, $p < 0,01$). У сироватці крові хворих основної групи відбувалося підвищення активності ГР в 1,3 разу - після І курсу лікування, в 1,6 разу – після V курсу лікування та в 1,7 разу після X курсу лікування; в еритроцитах – в 1,1, 1,3 та 1,4 разу відповідно ($p < 0,05$). Слід відмітити, що протягом всього періоду лікування спостерігалась значна різниця між показниками активності ГР в контрольній та основній групах ($p < 0,05$).

Зміни, які під впливом лікування відбувалися в системі ПОЛ/АОС відобразилися також на показнику індексу декомпенсації G-SH/МДА. Як видно з таблиці 4.7, вже після І курсу лікування з використанням аміксину ІС відбувалося збільшення кількості хворих у яких індекс

декомпенсації G-SH/МДА перевищував значення 0,2, що свідчить про наявність стану компенсації АОС.

Таблиця 4.7

**Динаміка індексу декомпенсації АОС у хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту та засобу терапії**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		базисна терапія (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
G-SH/МДА	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
> 0,2 (компенсація АОС)	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
0,19 – 0,16 (субкомпенсація АОС)	23	76,67 ± 0,77	23	76,67 ± 0,77	9	30,0 ± 0,3	9	30,0 ± 0,3
< 0,15 (декомпенсація АОС)	4	13,33 ± 0,13	4	13,33 ± 0,13	19	63,33 ± 6,33	19	63,33 ± 6,33
Після I курсу лікування								
> 0,2 (компенсація АОС)	6	20,0 ± 0,2	15	50,0 ± 0,5	4	13,33 ± 0,13	9	43,33 ± 0,43
0,19 – 0,16 (субкомпенсація АОС)	21	70,0 ± 0,7	14	46,67 ± 0,47	10	33,33 ± 0,33	16	53,33 ± 0,53
< 0,15 (декомпенсація АОС)	3	10,0 ± 0,1	1	3,33 ± 0,03	16	53,33 ± 0,53	5	16,67 ± 0,17
Після V курсу лікування								
> 0,2 (компенсація АОС)	11	36,67 ± 0,37	22	76,67 ± 0,77	9	30,0 ± 0,3	17	56,67 ± 0,57
0,19 – 0,16 (субкомпенсація АОС)	17	56,67 ± 0,57	8	26,67 ± 0,27	9	30,0 ± 0,3	12	40,0 ± 0,4
< 0,15 (декомпенсація АОС)	2	6,67 ± 0,07	0		12	40,0 ± 0,4	1	3,33 ± 0,03

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Після X курсу лікування								
> 0,2 (компенсація АОС)	12	40,0 ± 0,4	24	80,0 ± 0,8	11	36,67 ± 0,37	20	66,67 ± 0,67
0,19 – 0,16 (субкомпенсація АОС)	16	53,33 ± 0,53	6	20,0 ± 0,2	9	30,0 ± 0,3	10	33,33 ± 0,33
< 0,15 (декомпенсація АОС)	2	6,67 ± 0,07	0		10	33,33 ± 0,33	0	

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Одночасно в групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту, яким призначали аміксин ІС, частіше реєструвався показник індексу декомпенсації в межах 0,19 – 0,16, що розцінювалося, як стан субкомпенсації. Після V курсу аміксинотерапії стан декомпенсації АОС зафіксовано лише у 1 (1,7 %) хворого з первинним підвищенням активності АЛАТ до 10 разів (в цей період у нього встановлено активацію АЛАТ до 3 норм). У переважній кількості хворих – 39 (65 %) (22 чоловіки із слабкою та 17 чоловік з помірною активністю хвороби) індекс декомпенсації був більше 0,2. Повне закінчення лікування супроводжувалося наступними результатами в основній групі: сумарно у 54 (90 %) хворих (28 осіб із слабко та 26 осіб з помірною вираженою активністю гепатиту) встановлено стан компенсації, у 6 (10 %) хворих (відповідно 2 та 4 хворих) – стан субкомпенсації АОС (див. табл. 4.7).

Лікування з використанням лише базисної терапії суттєвого впливу на динаміку індексу декомпенсації G-SH/МДА не справляло (див. табл. 4.7).

Відновлення функціональної здатності АОС призводило також до зниження активності процесів фіброзоутворення в печінковій тканині (див. табл. 4.3). Перехід хворих (рис. 4.9, 4.10), у яких до початку лікування відзначені ознаки слабкого фіброзу, до групи пацієнтів, у яких відмічено помірний фіброз, більш інтенсивно відбувався, якщо в терапію включали індуктор ендогенного IFN аміксин ІС.

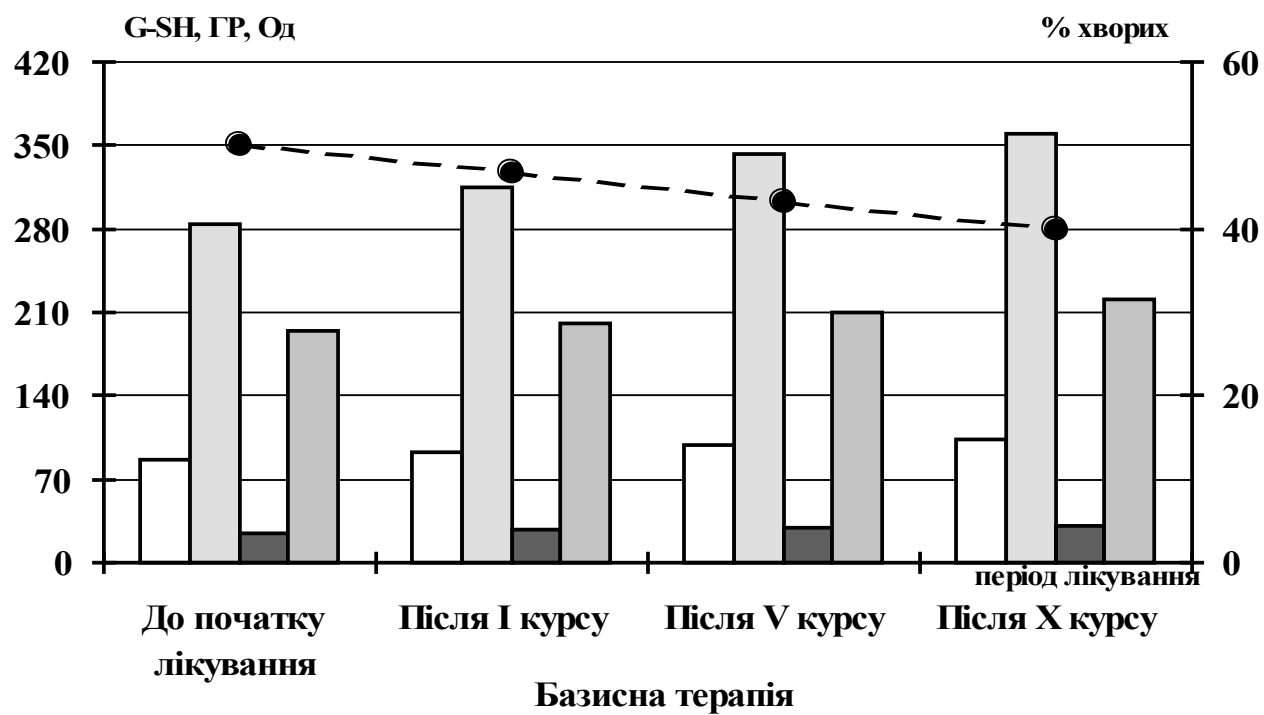
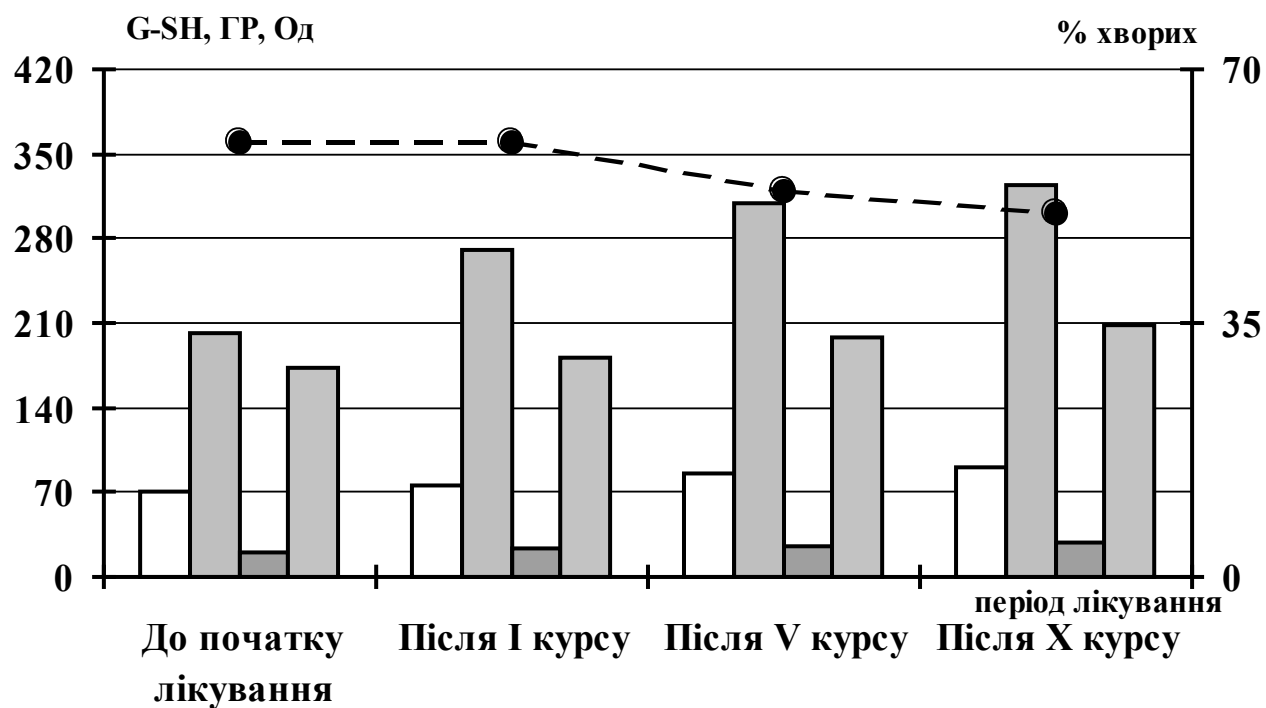


Рис. 4.9. Динаміка концентрації G-SH, активності ГР в сироватці крові та еритроцитах і відсотка хворих на ХГС із слабкою активністю гепатиту залежно від засобу терапії



Базисна терапія

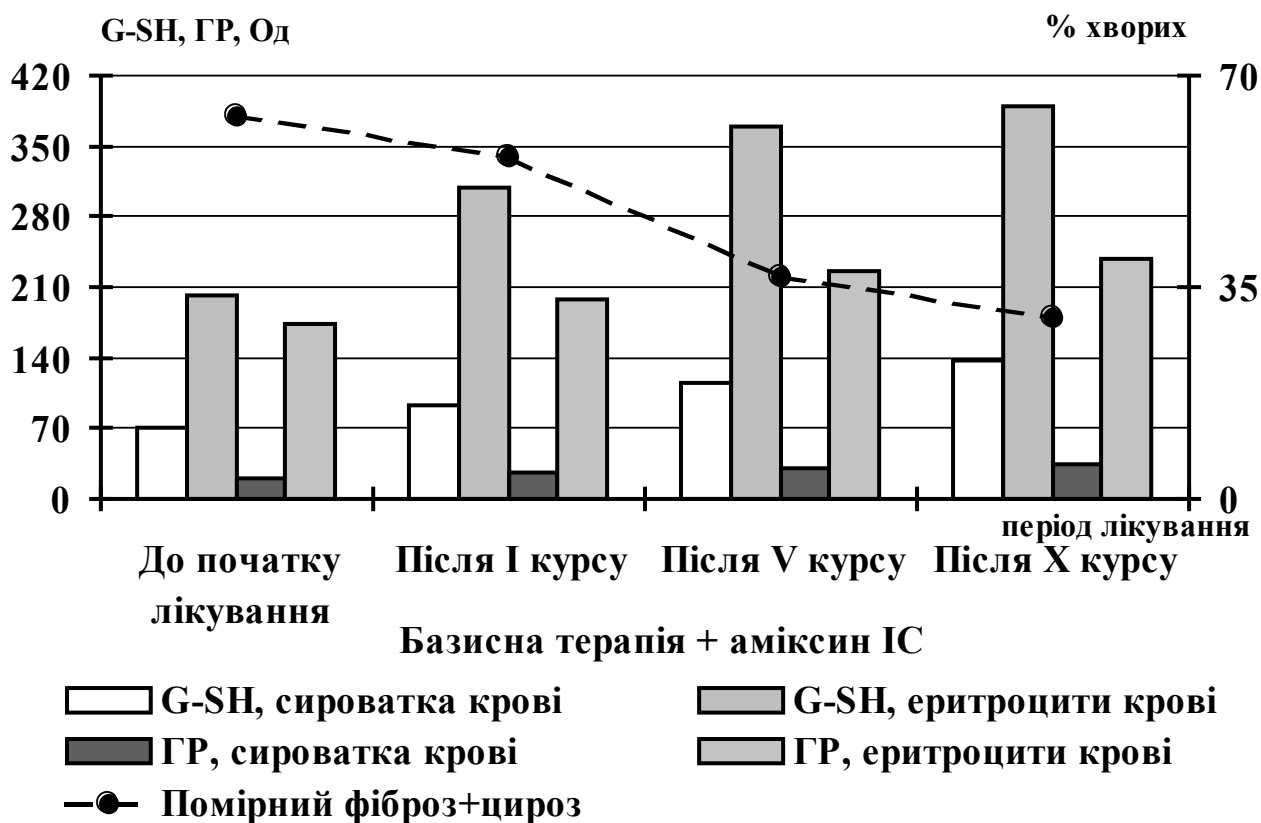


Рис. 4.10. Динаміка концентрації G-SH, активності GP у сироватці крові та еритроцитах і відсотка хворих на ХГС із помірною активністю гепатиту залежно від засобу терапії

Таким чином, проведене комплексне лікування з використанням інтерфероногену аміксину ІС справляло значний позитивний вплив на існуючий дисбаланс в системі ПОЛ/АОС. Відбувалася активація одного з ключових ферментів глутатіонової протиперекисної системи – GP, що призводило до більш інтенсивного утворення відновлених еквівалентів глутатіону, функціональної активації системи антиоксидантного захисту організму хворих. Такі зміни дозволяли АОС більш повно нейтралізувати ушкоджуючу дію продуктів пероксидації – вільних радикалів, перекисів, гідроперекисів, тощо. Результатом чого є припинення процесу руйнування біологічних мембран гепатоцитів, гальмування розвитку запального процесу та процесу фіброзоутворення в тканині печінки хворих. В клінічному плані значно покращувався стан хворих, зникали елементи інтоксикації, у 65 %

хворих наступало біохімічне одужання, 93,3 % хворих відмічали покращення якості життя.

4.3. Зміни в системі інтерферону у хворих на ХГС під впливом проведеного лікування

Препарат аміксин ІС належить до групи індукторів IFN. Як відомо, такі речовини володіють вираженою імуномодулюючою активністю. Призначення індукторів IFN призводить до виникнення специфічних та неспецифічних ефектів, що пов'язується з інгібіцією росту клітин, модуляцією їх диференціровки, синтезом мембранних рецепторів, а також з впливом на різні ланки системи імунітету. Заслуговує уваги той факт, що індуктори IFN здатні формувати стійку резистентність організму людини до вірусів протягом тривалого часу після їх введення, що може бути результатом безпосереднього впливу на клітинну та гуморальну ланки імунної системи.

Динаміка синтезу IFN після застосування індукторів залежать від хімічної структури препарату, засобу введення та популяції стимульованих клітин-мішеней. Аміксин ІС індукує синтез IFN головним чином в Т-клітинах, клітинах епітелію кишечника, гепатоцитах та ін. Препарат здатний стимулювати утворення 3-х класів IFN: IFN- α , IFN- β , та IFN- γ . Пригнічення продукції вірусів здійснюється за рахунок того, що аміксин ІС інгібує трансляцію віруспецифічних білків в інфікованих клітинах.

Враховуючи вище викладене, призначення аміксину ІС хворим на ХГС є обґрунтованим і доцільним.

Як видно з таблиці 4.8, до початку лікування рівень сироваткового IFN у всіх обстежених був нижче 4 Од/мл. Однак результати, отримані у хворих на ХГС, коливалися в межах даних практично здорових.

Таблиця 4.8

**Динаміка вмісту сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ
в крові хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії (M \pm m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показник	2	3	4	5	6
До початку лікування					
Сироватковий IFN, Од/мл	2,31 \pm 1,08	1,98 \pm 0,73	2,10 \pm 1,03		
IFN- α , пг/мл	11,37 \pm 1,10*	8,07 \pm 0,43**	23,19 \pm 3,62		
IFN- γ , пг/мл	9,88 \pm 1,25*	6,96 \pm 0,89**	19,74 \pm 2,36		

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6
Після I курсу лікування					
Сироватковий IFN, Од/мл	3,08 ± 0,85	20,56 ± 2,30**	2,42 ± 1,02	18,02 ± 1,72**	
IFN-α, пг/мл	12,27 ± 1,58*	35,14 ± 1,63**	8,76 ± 0,90*	30,81 ± 0,72**	
IFN-γ, пг/мл	10,9 ± 1,67*	31,81 ± 1,38*	8,31 ± 1,10*	27,56 ± 2,41*	
Після V курсу лікування					
Сироватковий IFN, Од/мл	3,52 ± 1,32	34,03 ± 1,754**	3,19 ± 1,11	30,38 ± 1,43*	
IFN-α, пг/мл	13,38 ± 1,30*	46,6 ± 1,72**	9,66 ± 0,78*	39,94 ± 0,76**	
IFN-γ, пг/мл	11,61 ± 1,35*	35,93 ± 0,81*	9,42 ± 0,77*	32,29 ± 1,03*	
Після X курсу лікування					
Сироватковий IFN, Од/мл	4,29 ± 1,44	45,43 ± 2,11*	4,18 ± 1,08*	41,17 ± 2,67**	
IFN-α, пг/мл	14,32 ± 0,46*	51,83 ± 1,43**	10,34 ± 0,83*	46,45 ± 1,19**	
IFN-γ, пг/мл	13,01 ± 1,12*	47,02 ± 1,62**	10,22 ± 1,41*	38,47 ± 1,55**	

П р и м і т к и:

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

Такі показники значно змінювалися вже після I курсу призначеної терапії. Якщо титри сироваткового IFN практично не змінювалися у представників контрольної групи, то в основній групі встановлено суттєві відмінності. Так, кількість сироваткового IFN у хворих, які отримували аміксин ІС коливалася в межах 4-36 Од/мл. Але, проведення статистичної обробки результатів дослідження показало, що середнє значення цього показника у хворих з первинним підвищенням активності АЛАТ до 3 разів складало (20,56 ± 2,30) Од/мл, а у хворих з первинним підвищенням

активності АлАТ в 3-10 разів – $(18,02 \pm 1,72)$ Од/мл. При співставленні отриманих значень вірогідної різниці між ними не виявлено. Такі цифри були в 8,9 та 9,1 разу більше, ніж відповідні вихідні дані ($p < 0,01$). А при співставленні з фізіологічним показником кратність підвищення продукції сироваткового IFN складала 9,8 у хворих із слабкою та 8,6 у хворих з помірною активністю гепатиту ($p < 0,01$). Також дані основної групи значно відрізнялися від даних групи контролю ($p < 0,01$).

Подальше спостереження за хворими на ХГС, яким призначали аміксинотерапію, виявило подальшу активацію сироваткового IFN (див. табл. 4.8). Так, у хворих із слабко вираженою активністю гепатиту після V курсу лікування кратність збільшення сироваткового IFN складала 14,7 порівняно з первинним значенням (порівнянні з I курсом терапії – 1,6, $p < 0,05$); після X курсу лікування – 19,2 (порівняно з I курсом терапії – 2,2, а порівняно з V – 1,3, $p < 0,05$). У хворих з помірною активністю гепатиту встановлено підвищення вмісту сироваткового IFN після V курсу терапії з додаванням аміксину ІС в 15,3 разу (в 1,7 разу порівняно з I курсом, $p < 0,05$); після X курсу – в 19,7 разу (в 2,2 разу порівняно з I курсом та в 1,3 разу порівняно з V курсом лікування, $p < 0,05$).

Протягом всього періоду лікування вміст циркулюючого IFN у хворих, які застосовували, поряд із базисною терапією, аміксин ІС суттєво відрізнявся від результатів хворих, в лікуванні яких використовували лише базисну терапію ($p < 0,05$). Так, після X курсу лікування (див. табл. 4.8) у хворих контрольної групи із слабкою активністю гепатиту цей показник був в 10,6 разу нижче, ніж в основній групі ($p < 0,01$). При помірно вираженій активності гепатиту різниця між результатом в цих групах склала 9,8 разу ($p < 0,05$).

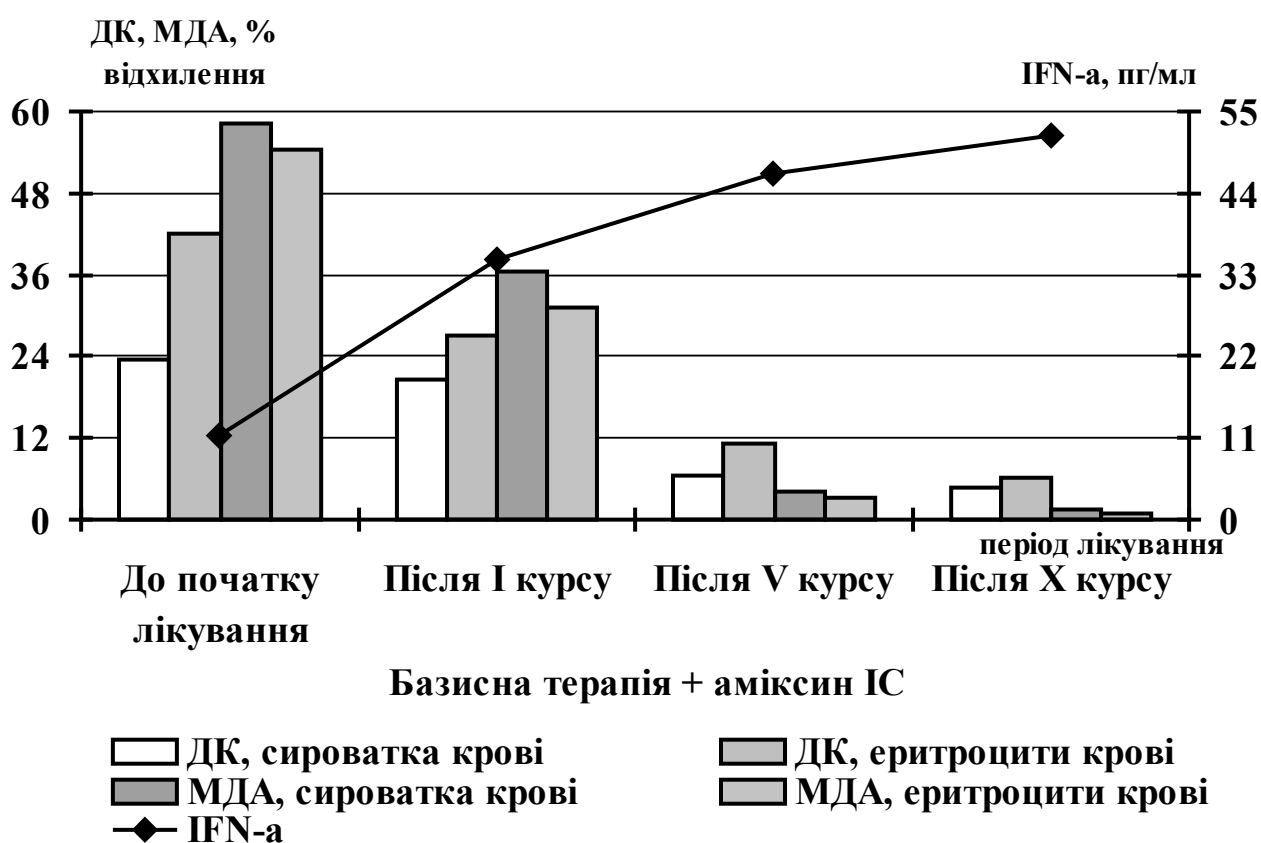
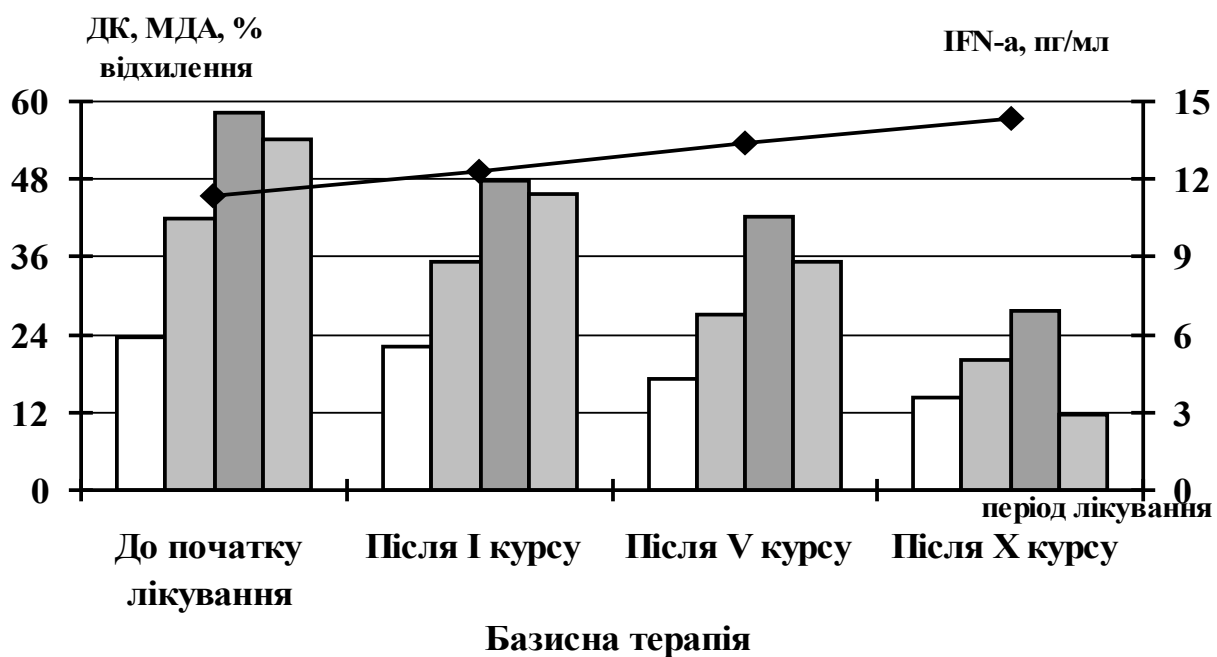
Поряд із збільшенням продукції сироваткового IFN, під впливом призначеного лікування, відбувалося підвищення вмісту IFN- α та IFN- γ (див. табл. 4.8).

Слід відмітити, що значне підвищення вмісту IFN- α зафіксовано у хворих на ХГС вже після I курсу лікування (див. табл. 4.8). Але, такі зміни відбувалися лише в групах хворих, які отримували інтерфероген. Якщо у представників основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту середнє значення IFN- α збільшувалося в 1,5 разу, при помірній активності гепатиту – в 1,3 разу порівняно з показником здорових ($p < 0,01$), то результати представників контрольної групи були значно меншими (відповідно в 1,9 та 2,6 разу) фізіологічних показників ($p < 0,05$).

Зростання кількості IFN- α відбувалося поступово, разом із збільшенням курсів аміксинотерапії та зниженням активності перебігу процесів ПОЛ (рис. 4.11, 4.12). Такі позитивні зміни супроводжувалися покращенням загального стану хворих, зникненням прояв інтоксикаційного, диспепсичного синдромів, зниженням активності АлАТ, нормалізацією розмірів печінки або печінки і селезінки. Проведення розрахунку показників ДЛШ показало зменшення кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки. За даними ПЛР виявлено зникнення RNA HCV у частини хворих.

Показник здатності лімфоцитів крові до продукції IFN- α у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту після закінчення X курсу лікування набував середнього значення ($51,83 \pm 1,43$) пг/мл і був в 2,2 разу вище за норму ($p < 0,01$). Середня величина IFN- α в дослідній групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту дорівнювалася ($46,45 \pm 1,19$) пг/мл, що вдвічі більше середньої величини показника здорових людей ($p < 0,01$).

В контрольній групі продукція IFN- α залишалася на низькому рівні протягом всього лікування (див. табл. 4.8).



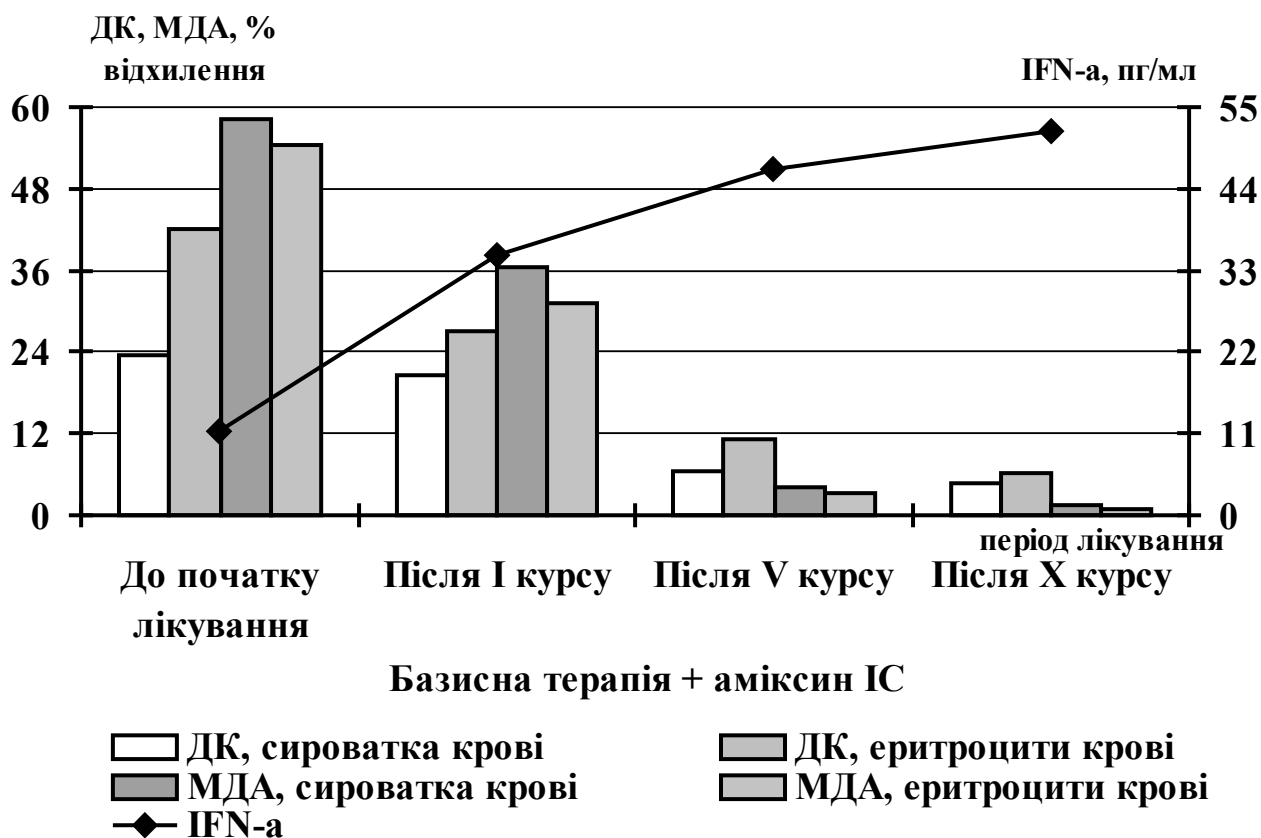


Рис. 4.11. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах, вмісту IFN- α у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії

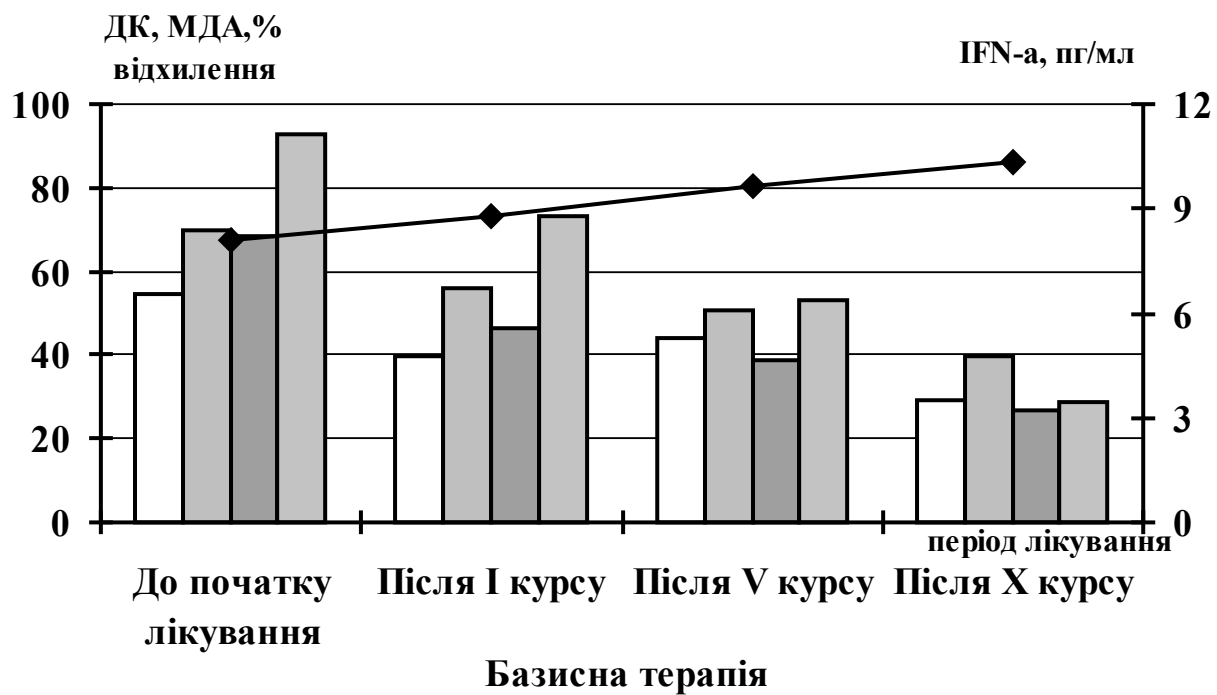


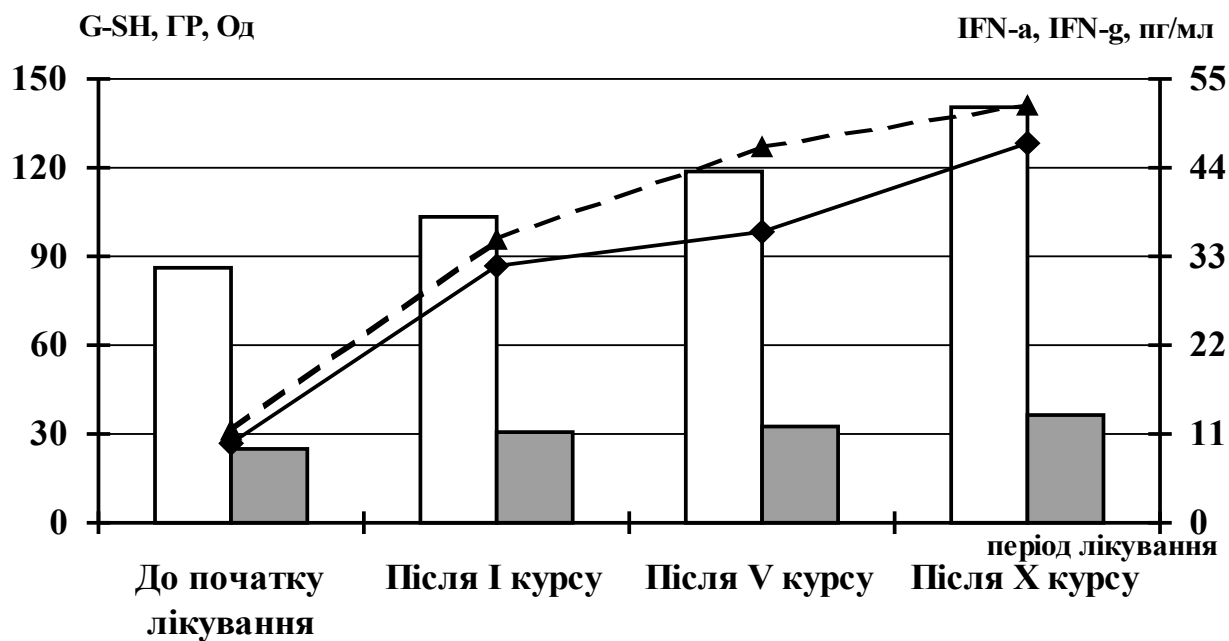
Рис. 4.12. Динаміка концентрації ДК і МДА в сироватці крові та еритроцитах, вмісту IFN- α у хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії

Призначення аміксіну ІС також справляло стимулюючий вплив на продукцію IFN- γ . Так, вже після закінчення I курсу лікування показник IFN- γ у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту в 1,6 разу, а у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – в 1,4 разу перевищував результат здорових обстежених ($p < 0,01$). Продовження лікування супроводжувалося подальшим зростанням рівня IFN- γ (див. табл. 4.8). Після 10 місяців кратність підвищення IFN- γ складала відповідно 1,8 та 1,6 порівняно зі здоровими ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Закінчення X курсу терапії характеризувалося наступними значеннями IFN- γ : в групі хворих із слабо вираженою активністю гепатиту – $(47,02 \pm 1,62)$ пг/мл (в 4,8 разу вище первинного значення, $p < 0,05$), що було в 2,4 разу більше, ніж у здорових осіб ($p < 0,01$); з помірно вираженою активністю гепатиту – $(38,47 \pm 1,55)$ пг/мл (в 3,9 разу вище первинного значення та в 1,9 разу вище результату здорових обстежених, $p < 0,01$).

Здатність клітин крові до продукції IFN- γ в контрольній групі хворих була набагато меншою (див. табл. 4.8). Остаточний показник у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту складав $(13,01 \pm 1,12)$ пг/мл (в 3,6 разу нижче, ніж в основній групі, $p < 0,05$); у хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту – лише $(10,22 \pm 1,41)$ пг/мл (в 3,8 разу нижче, ніж в основній групі, $p < 0,05$).

Стимуляція інтерферогенезу у хворих на ХГС, яким призначали аміксин ІС перебігала на фоні змін функціональної активації АОС (рис. 4.13). Аналізуючи отримані результати встановлено кореляційний зв'язок між продукцією сироваткового IFN та вмістом G-SH ($r = 1,003$), IFN- α та G-SH

($r = 0,973$), IFN- γ та G-SH ($r = 0,973$). Такий зв'язок був позитивним, розцінювався, як функціональний при співставленні циркулюючого IFN та G-SH, в інших випадках сила зв'язку оцінена, як виражена.



Слабко виражена активність гепатиту

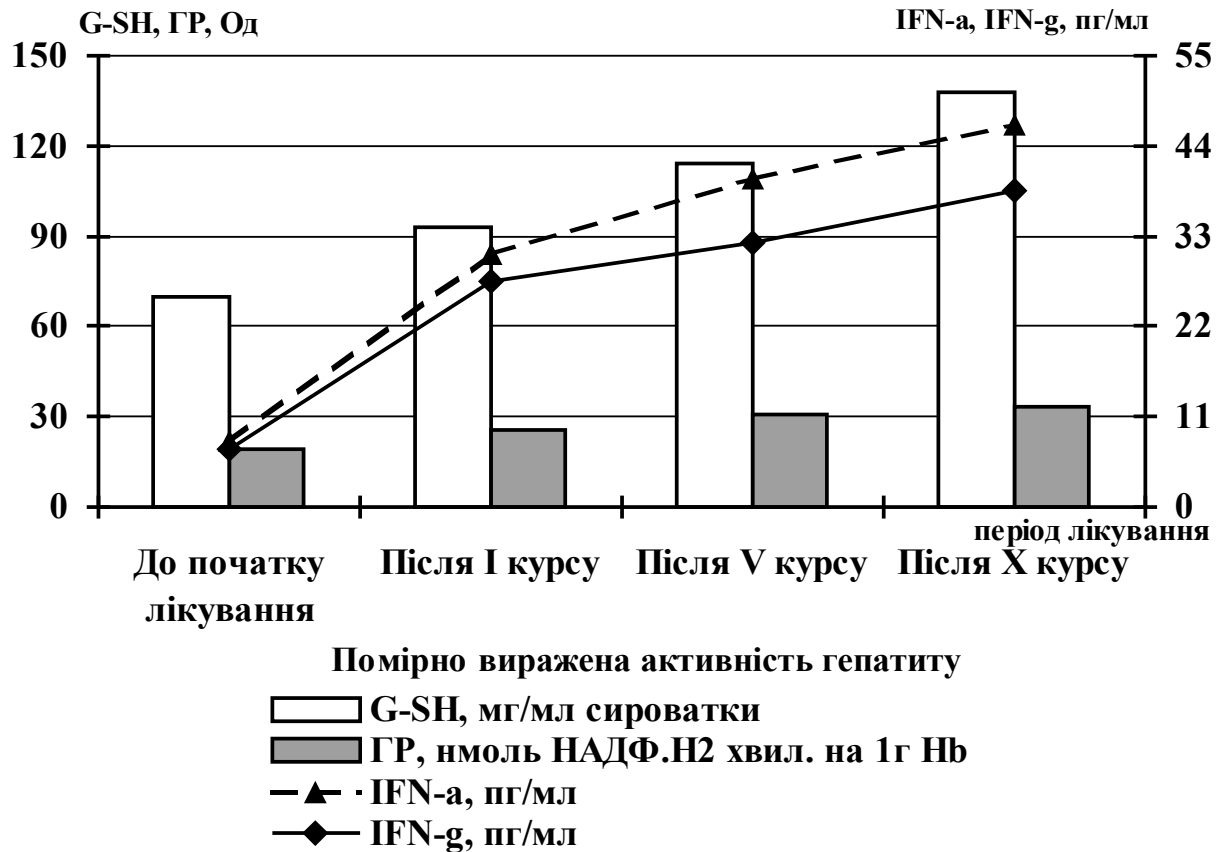


Рис. 4.13. Динаміка вмісту інтерферонів, концентрації G-SH та активності ГР у сироватці крові хворих на ХГС за умов використання аміксину ІС

Отже, активація інтерферогенезу у хворих на ХГС, що лікувалися інтерфероногеном, перебігала разом з відновленням активності ферментативної системи глутатіону.

Таким чином, призначення аміксину ІС сприяє стимуляції імунокомпетентних клітин до продукції IFN. Такий процес є наслідком позитивних змін, що мають місце з боку процесів ПОЛ та АОС. Функціональна активація глутатіонової протиперекисної системи призводить до більш адекватної реакції організму у відповідь на дію HCV. Внаслідок чого відбувається синтез достатньої кількості компонентів АОС, необхідних для нейтралізації токсичних продуктів ПОЛ. В результаті таких змін мембрани клітин, в т.ч. імунокомпетентних, набувають природної захисної функції, відновлюються біологічні функції клітин, здатність до синтезу

різноманітних біологічних речовин, зокрема IFN. Усувається існуюча дефектність в функціонуванні системи інтерферону, дія якої спрямована на формування адекватної імунної захисної реакції організму у відповідь на втручання чужорідного патогену. Клінічним проявом вище викладеного є зменшення активності запального процесу в печінковій тканині.

4.4. Вплив лікування на вміст цитокінів

Участь системи цитокінів в механізмах розвитку патологічного процесу при ХГС обумовила необхідність розглянути динаміку продукції її представників: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-1Ra, IL-4 та IL-10 при проведенні лікування хворих. Слід відмітити, що призначена терапія справляла позитивний вплив на означені показники і в контрольній, і в основній групах. Але, ступінь такого впливу значно відрізнявся в групах спостереження (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Динаміка вмісту IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF
в сироватці крові хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії (M \pm m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
IL-1 β , пг/мл	67,90 \pm 5,11*		174,29 \pm 9,35*		40,26 \pm 2,53
IL-2, пг/мл	46,73 \pm 4,23*		74,38 \pm 5,24*		35,18 \pm

				1,27
IL-6, пг/мл	14,39 ± 2,81*		31,34 ± 2,76*	6,15 ± 0,732
TNF, пг/мл	64,30 ± 7,07*		151,06 ± 9,27*	35,91 ± 1,21
IL-8, пг/мл	144,24 ± 9,73*		264,83 ± 10,29*	67,56 ± 2,83
IL-12, пг/мл	427,14 ± 10,62*		463,89 ± 12,62*	231,84 ± 9,78
Після I курсу лікування				
IL-1β, пг/мл	65,36 ± 4,26*	58,10 ± 3,17*	167,04 ± 6,53*	124,31 ± 5,09*
IL-2, пг/мл	44,27 ± 2,51*	38,51 ± 2,98	65,57 ± 5,36*	55,65 ± 4,19*
IL-6, пг/мл	12,57 ± 1,71*	9,59 ± 1,05* *	26,29 ± 3,40*	18,05 ± 2,14*
TNF, пг/мл	61,45 ± 5,85*	45,92 ± 2,57*	125,16 ± 6,51*	82,01 ± 6,11*
IL-8, пг/мл	136,08 ± 5,24*	115,98 ± 6,86*	203,38 ± 7,98*	126,87 ± 6,28*

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5	6
IL-12, пг/мл	414,54 ± 7,68*	378,43 ± 9,00*	441,68 ± 7,59*	406,49 ± 6,59*	
Після V курсу лікування					
IL-1β, пг/мл	54,91 ± 3,94*	45,78 ± 3,42	159,35 ± 6,16*	74,57 ± 5,89*	
IL-2, пг/мл	43,14 ± 2,63*	37,71 ± 2,53	62,83 ± 3,71*	46,37 ± 4,21*	
IL-6, пг/мл	10,38 ± 1,07*	8,26 ± 0,46*	23,76 ± 1,85*	11,47 ± 1,56*	
TNF, пг/мл	58,34 ± 3,10*	41,9 ± 2,68*	96,73 ± 5,25*	51,26 ± 1,40*	
IL-8, пг/мл	127,46 ± 6,70*	73,24 ± 5,29	184,2 ± 8,63*	84,05 ± 7,37*	
IL-12, пг/мл	356,61 ± 8,47*	255,53 ± 9,29*	398,29 ± 7,55*	273,57 ± 8,69*	
Після X курсу лікування					
IL-1β, пг/мл	52,72 ± 3,64*	39,65 ± 2,90	143,21 ± 6,13*	43,42 ± 2,82	
IL-2, пг/мл	42,79 ± 2,77*	36,49 ± 2,38	55,78 ± 3,16*	39,32 ± 3,53	
IL-6, пг/мл	9,63 ± 1,50*	7,03 ± 0,86	19,34 ± 1,50*	8,6 ± 0,06*	
TNF, пг/мл	49,46 ± 2,36*	37,82 ± 3,53	89,65 ± 5,65*	38,84 ± 3,79	
IL-8, пг/мл	105,9 ± 6,0394*	70,09 ± 5,17	160,11 ± 6,75*	77,29 ± 7,10	
IL-12, пг/мл	317,83 ± 8,21*	227,58 ± 10,47	352,97 ± 8,73*	248,17 ± 9,39	

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Проведення статистичної обробки результатів дослідження (див. табл. 4.9) показало, що після I курсу лікування вміст IL-1β в сироватці крові у хворих із слабо та помірно вираженою активністю ХГС, яким призначали лише загальноприйнятту терапію не мав суттєвих відмінностей від показників, отриманих при первинному обстеженні ($p > 0,05$). В той час, як

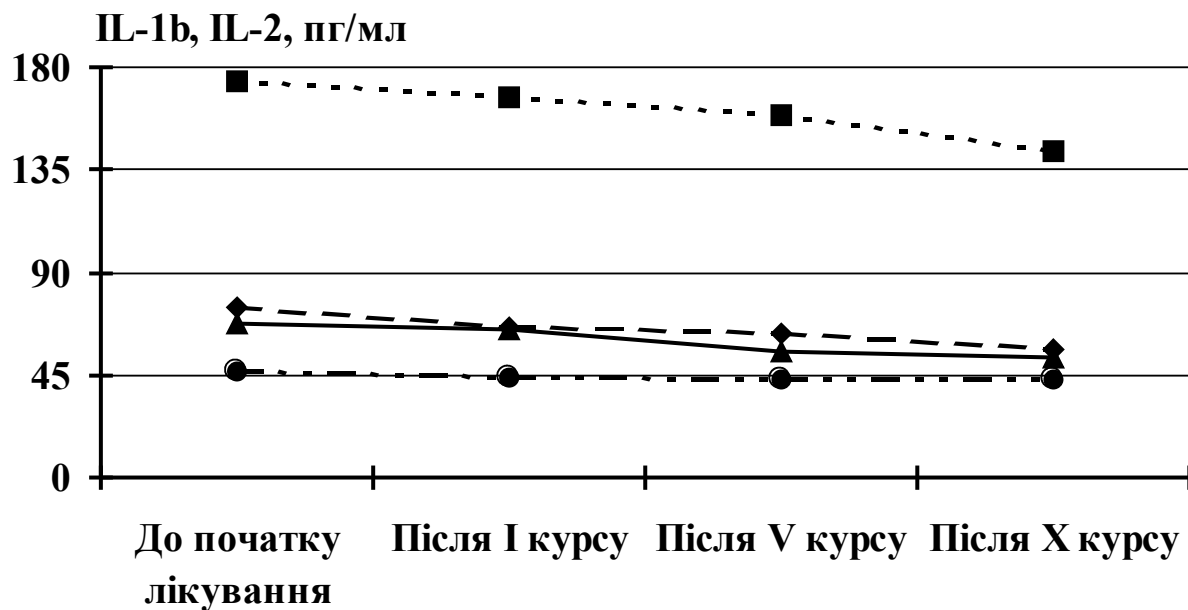
у хворих, які отримували комплексне лікування з додаванням інтерфероногену аміксину ІС встановлено достовірне зменшення продукції ІЛ-1 β : у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту в 1,2 разу, у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – в 1,4 разу ($p < 0,05$). Подальше проведення лікування супроводжувалося незначними змінами вмісту цього цитокіну у представників контрольної та суттєвим позитивним ефектом у представників основної групи. Привертає до себе увагу той факт, що у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту, яким призначали аміксин ІС вже після V курсу зафіксована нормалізація продукції ІЛ-1 β ($p > 0,05$).

У хворих основної групи з помірно вираженою активністю патологічного процесу в печінці відмічалось зниження вмісту ІЛ-1 β в 2,3 разу після V курсу терапії ($p < 0,05$). Після закінчення лікування показник ІЛ-1 β у таких хворих зменшився в 4 рази та відповідав значенням здорових обстежених ($p > 0,05$).

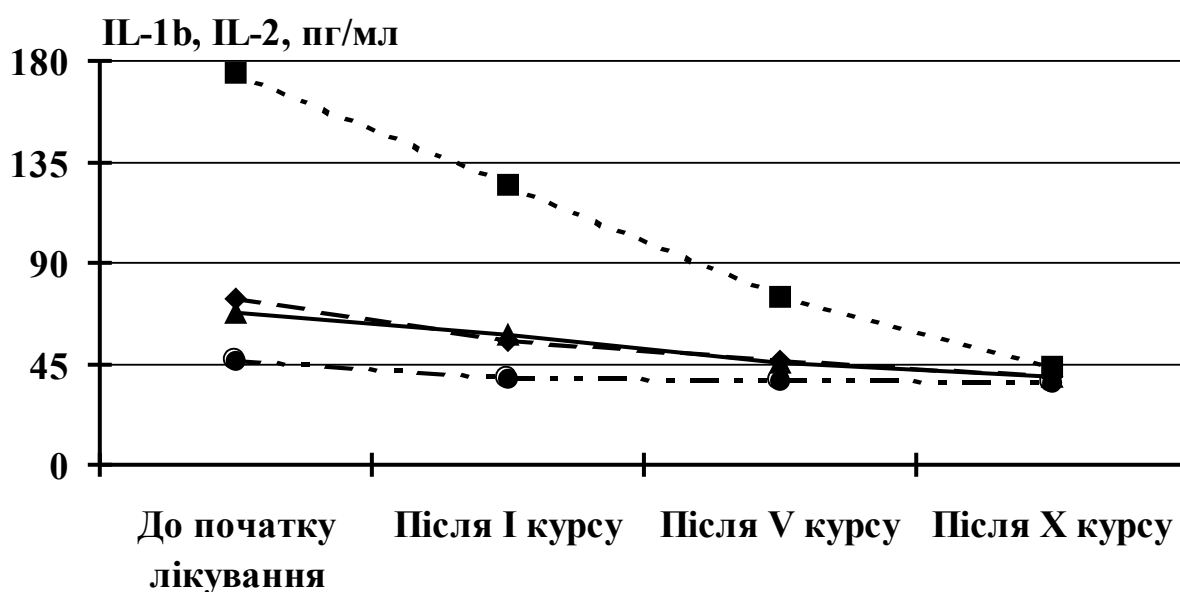
В контрольній групі хворих протягом всього періоду лікування продукція ІЛ-1 β перевищувала фізіологічні величини ($p < 0,05$).

Враховуючи один з механізмів дії ІЛ-1 β - вплив на Т- і В-лімфоцити, можна припустити, що проведення лікування, через зниження вмісту ІЛ-1 β , сприяло не лише нормалізації активності Т- і В-лімфоцитів, а також відновленню їх цитотоксичних властивостей.

ІЛ-1 β , за своїми властивостями, здатний активувати синтез ІЛ-2. Тому стає з'ясованим, що вміст ІЛ-2 набував також зменшення під впливом проведеного лікування (рис. 4.14). Але, його нормалізація в основній групі хворих із слабо вираженою активністю гепатиту (див. табл. 4.9) спостерігалася вже через 1 місяць від початку терапії. І далі показник продукції ІЛ-2 залишався в межах фізіологічних величин до завершення лікування ($p > 0,05$).



Базисна терапія



Базисна терапія + аміксин ІС

—▲— IL-1 β , слабка активність -■- IL-1 β , помірна активність
 —●- IL-2, слабка активність —◆- IL-2, помірна активність

Рис. 4.14. Динаміка вмісту IL-1 β та IL-2 у хворих на ХГС із слабкою та помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу та тривалості лікування

У хворих контрольної групи вміст ІЛ-2 протягом всього періоду лікування практично не змінювався і відповідав результату, встановленому при первинному обстеженні.

Динамічне зниження продукції ІЛ-2 під впливом лікування з призначенням аміксіну ІС зареєстровано також у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту. У таких обстежених кратність зменшення кількості ІЛ-2 після I курсу складала 1,3, після V курсу - 1,6 ($p < 0,05$), після закінчення X курсу лікування - 1,9 (дорівнювалася показнику здорових, $p > 0,05$). Кінцевий результат вмісту ІЛ-2 у хворих контрольної групи (див. табл. 4.9) набував зниження лише в 1,3 разу порівнянні з первинною величиною та був в 1,6 разу вище за фізіологічний показник ($p < 0,05$).

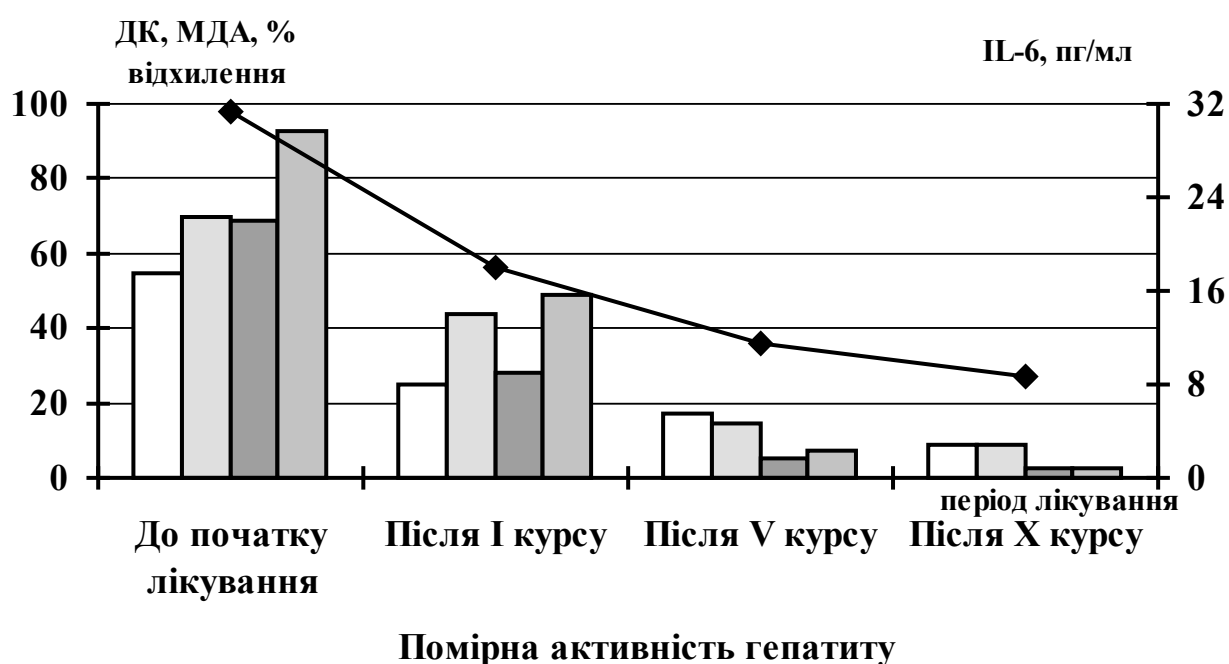
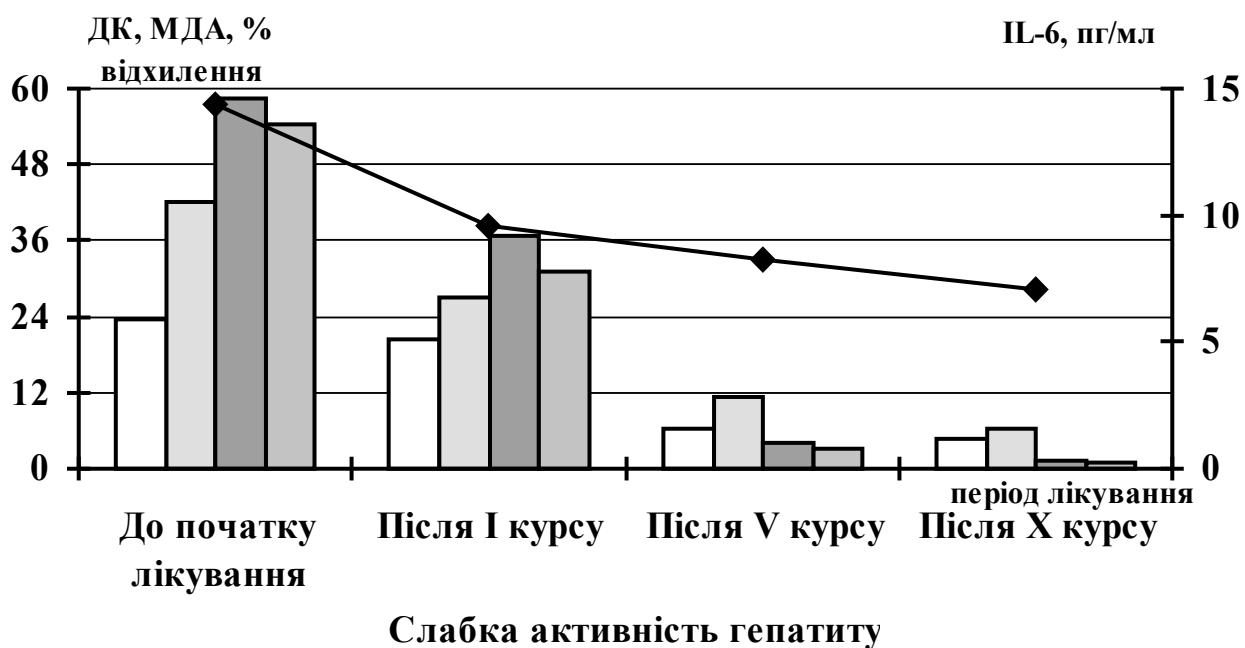
Зменшення синтезу ІЛ-2 перебігало на фоні зниження активності АлАТ (див. табл. 4.2). Так, після I курсу аміксінотерапії нормальний рівень цього ферменту відмічений у 14 (23,3 %) хворих (9 хворих з первинною активацією АлАТ до 3 норм та 5 хворих з первинною активацією АлАТ до 10 норм), після V – у 39 (65 %) хворих (відповідно 23 та 16 хворих), після X – у 51 (85%) хворого (відповідно 28 та 23 хворих). Встановлено наявність прямого вираженого кореляційного зв'язку між кількістю ІЛ-2 та активністю АлАТ у хворих дослідної групи ($r = 0,863$). Тобто, зниження кількості ІЛ-2 в ході лікування може бути показником зменшення активності запального процесу в печінці.

Встановлено, що підвищення вмісту ІЛ-6 у хворих на ХГС під час проведення первинного обстеження є одним з механізмів, спрямованих на збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів. Тому вивчення динаміки продукції цього цитокіну під впливом лікування у хворих на ХГС набуває важливого значення. Як видно з таблиці 4.9, використання аміксіну ІС сприяло суттєвому зниженню рівня ІЛ-6. Так, після закінчення 1 місяця лікування, в основній групі із слабо вираженою активністю гепатиту кратність зниження кількості ІЛ-6 дорівнювалася 1,5; в основній групі з

помірною активністю гепатиту – 1,7 ($p < 0,05$). В той же час продукція ІІ-6 в контрольній групі хворих була стабільно високою. Продовження терапії супроводжувалося подальшим зниженням вмісту ІІ-6 в групі хворих, які застосовували аміксинотерапію. Аналіз результатів досліджень, здійснених після закінчення лікування в дослідній групі показав наступні дані: у хворих із слабо вираженою активністю патологічного процесу в печінці отримані дані були в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$); у хворих із помірно вираженою активністю гепатиту отримані дані набули зниження в 3,6 разу та наближалися до показника здорових обстежених ($p < 0,05$).

У хворих контрольної групи із слабо та помірно вираженою активністю ХГС кількість ІІ-6 знижалася відповідно в 1,5 та 1,6 разу (порівняно з результатами, отриманими до початку лікування). Але, такі результати значно перевищували (особливо за умов помірно вираженої активності гепатиту) показники, встановлені у здорових обстежених ($p < 0,05$).

Динаміка вмісту ІІ-6 під впливом комплексного лікування з використанням аміксину ІС була односпрямованою до динаміки концентрації продуктів ПОЛ (рис. 4.15). Разом із зменшенням кількості ДК та МДА спостерігалось усунення прояв метаболічної інтоксикації, викликаній надлишком цих речовин та одночасним зниженням функціональної активності АОС. При проведенні об'єктивного обстеження хворих звертали увагу на зникнення ознак інтоксикації, диспепсичних, астеновегетативних розладів, зменшення виразності або зникнення гепатолієнального синдрому. Також в ході лікування встановлено зниження показника індексу фіброзу за ДЛШ, зростала кількість хворих, у яких діагностували ознаки слабого фіброзу. Такі дані, на наш погляд, свідчать про зменшення активності запального процесу в тканині печінки, припинення процесу фіброзоутворення.



□ ДК, сироватка крові □ ДК, еритроцити крові
 ■ МДА, сироватка крові ■ МДА, еритроцити крові
 ◆ ІЛ-6

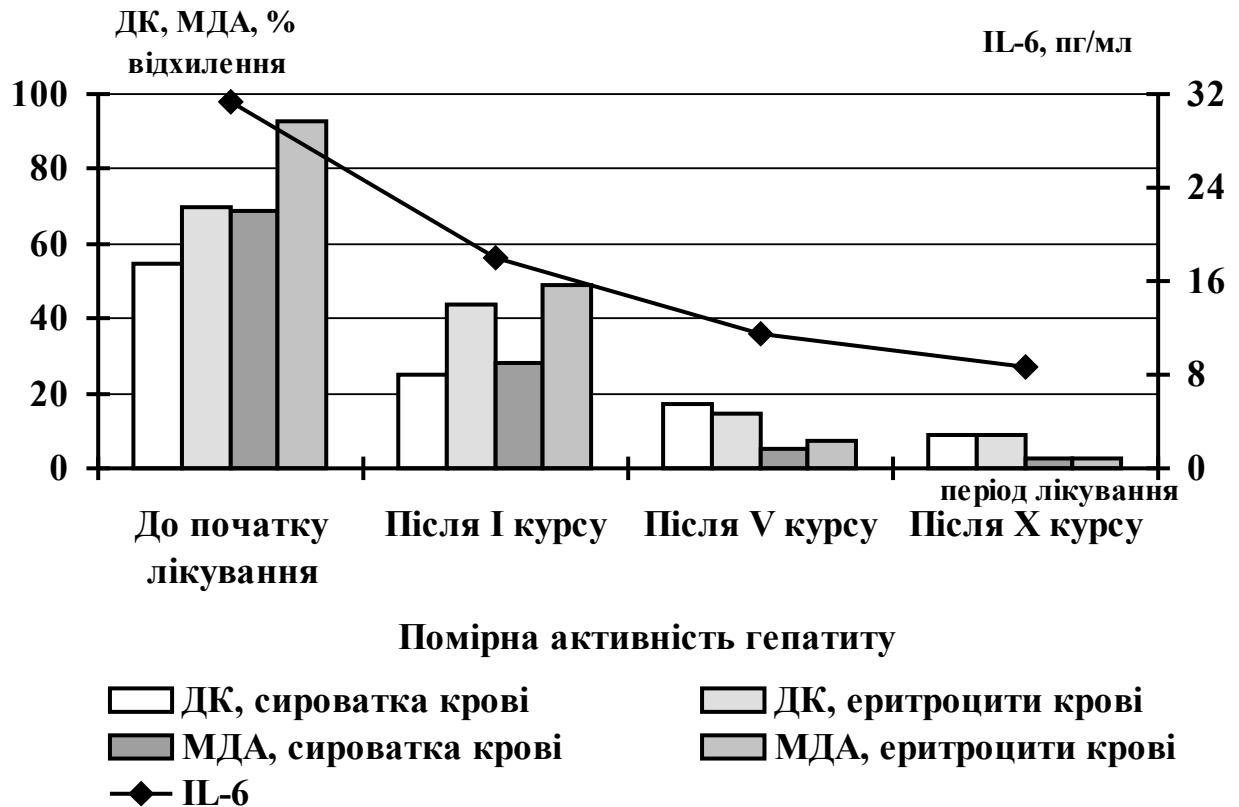


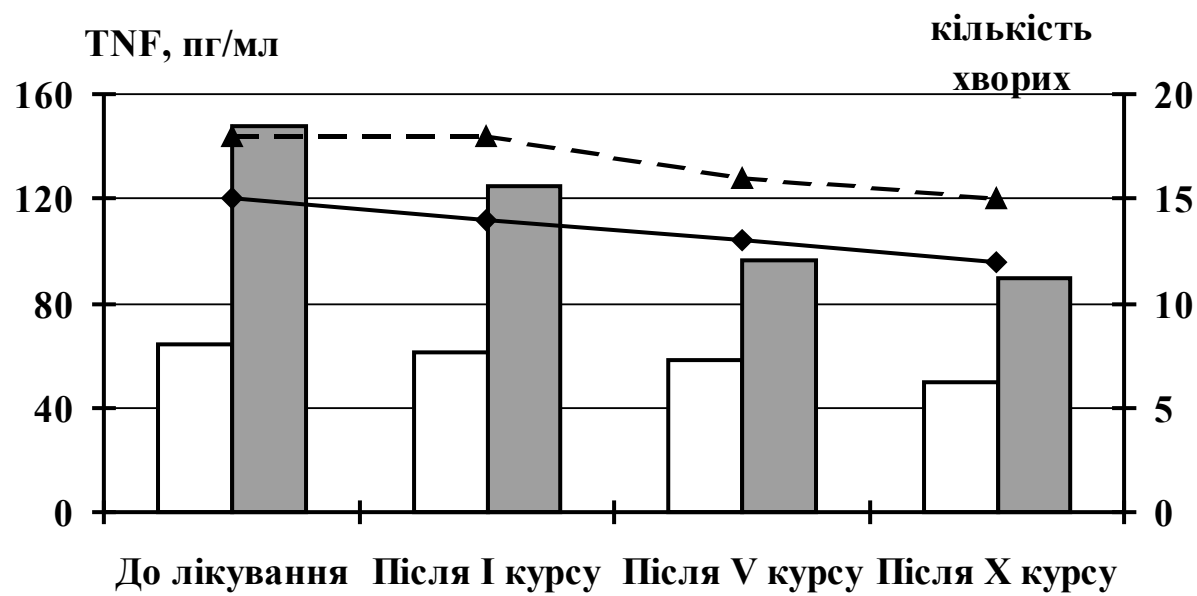
Рис. 4.15. Динаміка концентрації ДК та МДА в сироватці крові та еритроцитах і вмісту ІЛ-6 в основній групі хворих залежно від ступеня активності гепатиту та тривалості лікування

З таблиці 4.9 видно, що призначене лікування справляло позитивний вплив на рівень TNF в сироватці крові хворих. Так, суттєве зниження продукції TNF відмічено після закінчення I курсу лікування у хворих, яким призначали аміксин ІС (в 1,4 разу у хворих із слабо вираженою та в 1,8 разу у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту, $p < 0,05$). Після завершення повного курсу терапії вміст TNF в сироватці крові представників основної групи не відрізнявся від результатів здорових обстежених ($p > 0,05$). В той час, у представників контрольної групи кількість TNF залишалася на достатньо високому рівні протягом всього терміну лікування ($p < 0,05$).

Встановлено, що під впливом лікування з додаванням аміксину ІС зниження рівня TNF перебігало разом із зменшенням кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ (рис. 4.16). Так, в

основній групі із слабо вираженою активністю гепатиту до початку лікування такі ознаки встановлено у 14 (46,7 %) хворих, після X курсу терапії – у 5 (див. табл. 4.3). Остаточна кратність зниження вмісту TNF в цій групі спостереження дорівнювалася 1,7. В групі хворих, у яких діагностовано помірно виражену активність гепатиту, при первинному обстеженні зареєстровано 19 (63,3 %) чоловік, у яких індекс фіброзу за ДЛШ був вище 4 балів; після 10 курсів терапії аміксином ІС таких хворих було лише 9 (30 %), при цьому відбувалося зменшення вмісту TNF в 3,8 разу ($p < 0,05$). Таким чином, зменшення продукції TNF відбувається разом із гальмуванням або зворотним розвитком процесу фіброзування в тканині печінки хворих на ХГС.

При проведенні аналізу отриманих даних виявлено, що стимулюючий вплив аміксину ІС на стан інтерферогенезу супроводжується зниженням синтезу TNF. Такі зміни у хворих дослідної групи перебігали разом із нормалізацією активності АлАТ, зменшенням частоти рецидивів, виникненням ремісії (повної або неповної). Тобто, активація системи інтерферону та адекватна продукція TNF створюють умови для покращення перебігу ХГС, припинення активності процесу фіброзоутворення.



Базисна терапія

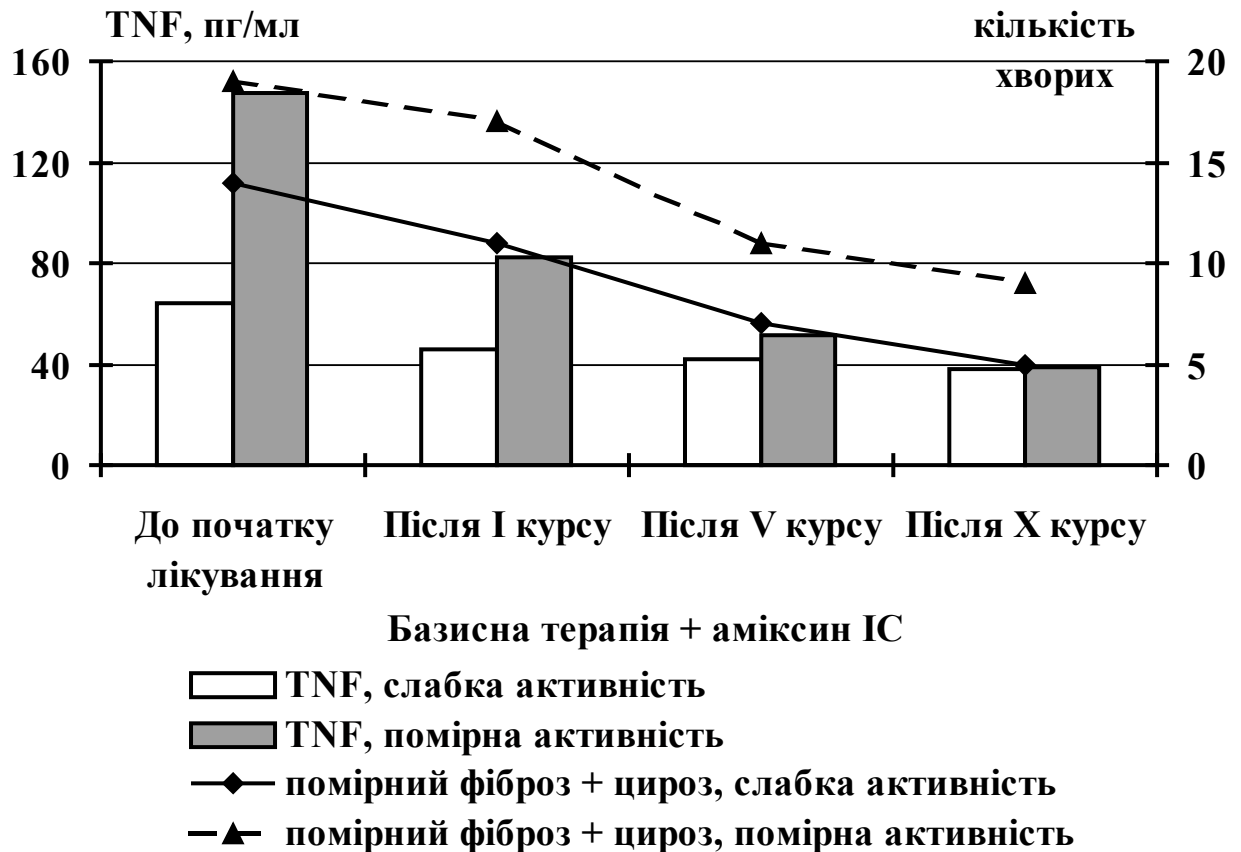


Рис. 4.16. Динаміка вмісту TNF та кількості хворих на ХГС з ознаками помірної фіброзу та цирозу печінки залежно від засобу терапії та її тривалості

Дані, наведені в таблиці 4.9 свідчать про те, що динаміка концентрації ІЛ-8 в сироватці крові хворих на ХГС була односпрямованою до змін з боку ІЛ-1 β , та TNF, які є стимуляторами синтезу цього хемокіну. Після X курсу терапії показник продукції ІЛ-8 в контрольній групі був вірогідно вище, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). У хворих, яким проводили комплексне лікування з використанням інтерферогена аміксина ІС ці значення були значно нижчими, ніж у хворих, яким призначали лише загальноприйнятту терапію ($p < 0,05$) та знаходились в межах фізіологічних величин ($p > 0,05$).

Поступова нормалізація кількості ІЛ-8 у хворих основної групи супроводжувалася поступовим зниженням швидкості перебігу реакцій ПОЛ та відновленням активності глутатіонової протиперекисної системи.

Одночасно відбувалося зменшення активності АлАТ (див. табл. 4.2), що свідчило про стихання активності патологічного процесу в печінці.

Одним з ефектів ІЛ-12 є індукція синтезу ІFN- γ та TNF. У обстежених хворих на ХГС до початку лікування встановлено суттєве збільшення вмісту ІЛ-12, TNF та недостатність в системі інтерферону. Однак, в умовах хронічної HCV-інфекції навіть надлишкова продукція ІЛ-12 є недостатньою для стимуляції необхідної кількості ІFN та розвитку адекватної імунної реакції. За результатами проведених досліджень встановлено, що призначення лікування з додаванням аміксину ІС сприяло зменшенню вмісту цього цитокіну в сироватці крові хворих (див. табл. 4.9). Слід відмітити, що зниження продукції ІЛ-12 відбувалося поступово, протягом всього періоду лікування. Так, після V курсу терапії у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту кількість ІЛ-12 зменшувалася в 1,7 разу, у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – в 1,8 разу порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$). Отримані значення перевищували показники здорових обстежених ($p < 0,05$). Після X курсу лікування кількість ІЛ-12 в сироватці крові хворих з первинною активацією АлАТ до 3 разів складала ($227,58 \pm 10,47$) пг/мл (в 1,8 разу нижче, ніж при первинному обстеженні); у хворих з первинною активацією АлАТ до 10 разів – ($248,17 \pm 9,39$) пг/мл (в 1,9 разу нижче, ніж до початку лікування). Слід відмітити, що такі результати відповідали фізіологічним величинам ($p > 0,05$).

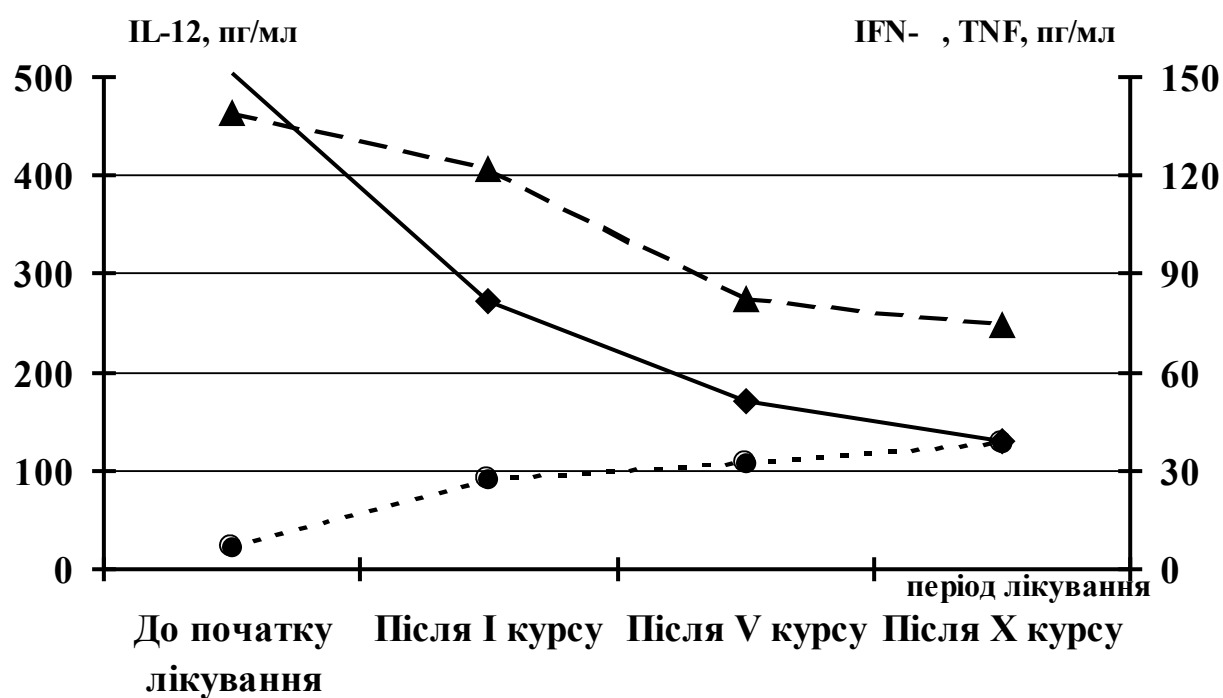
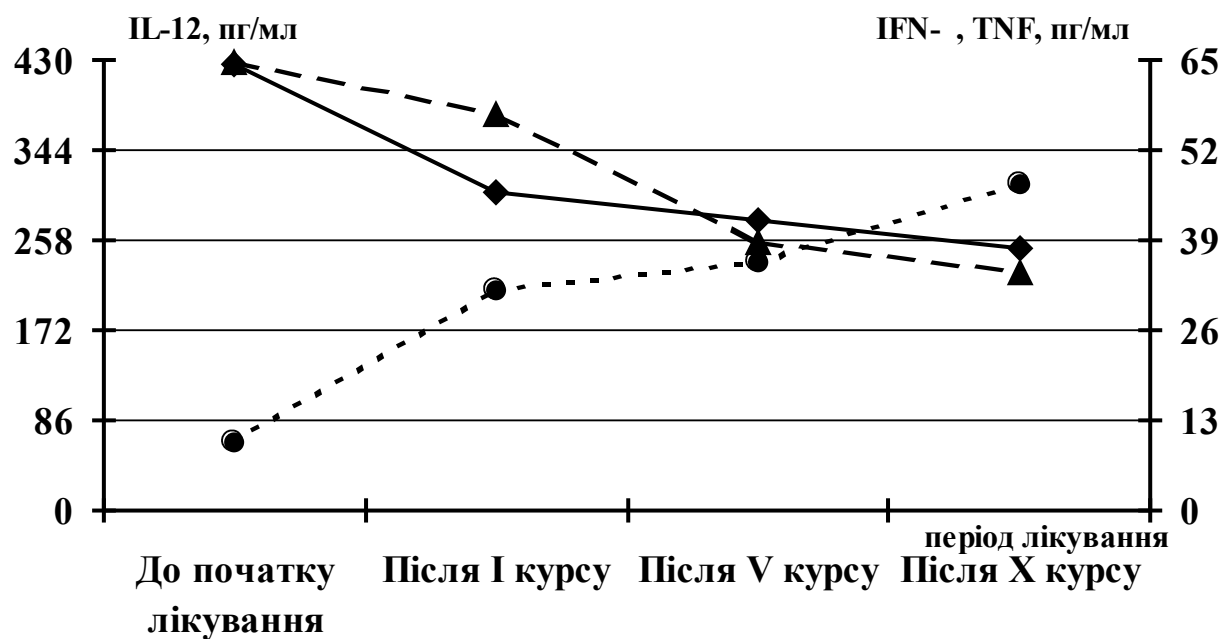
В контрольній групі хворих продукція ІЛ-12 не набувала значної динаміки та залишалася на достатньо високому рівні з порівнянні з дослідною групою хворих ($p < 0,05$) та здоровими обстеженими ($p < 0,05$).

Встановлено різну спрямованість динаміки продукції ІЛ-12, ІFN- γ та TNF під впливом інтерферогену аміксину ІС (рис. 4.17). Можна припустити, що призначення препарату сприяло активації клітин, здатних до синтезу ІFN- γ , одночасно відбувалася нормалізація продукції ІЛ-12 та TNF. Наслідком означених змін є стимуляція Th1-лімфоцитів, яка призводить до

розвитку клітинного типу імунної відповіді, забезпечуючи захист організму хворих від дії HCV. В результаті відбувається пригнічення активності запального процесу в печінці, зменшується інтенсивність розвитку фіброзу та цирозу.

Підтвердженням вище викладеного може бути зникнення скарг хворих, припинення диспепсичних явищ; позитивна динаміка результатів об'єктивного дослідження хворих; значне зниження (до нормалізації) активності АлАТ; зменшення кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки.

Дослідження кількості одного з представників цитокінової мережі - TGF- β 1 виявило певні зміни в ході проведеного лікування, ступінь виразності яких залежав від засобу та тривалості призначеної терапії. Як видно з таблиці 4.10, найбільш виражені зміни встановлено у хворих на ХГС, до комплексної терапії яких додавали індуктор ендогенного IFN аміксин ІС. Більш значне зменшення продукції TGF- β 1 відбувалося за умов збільшення курсів лікування ($p < 0,05$).



—▲— IL-12 —◆— TNF -●- IFN-

Рис. 4.17. Динаміка вмісту IL-12, TNF та IFN- γ у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Таблиця 4.10

**Динаміка вмісту TGF- β 1, IL-10, IL-4 та IL-1Ra
в сироватці крові хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії (M \pm m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин IC (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин IC (n=30)	
Показник	2	3	4	5	6
До початку лікування					
TGF- β 1, пг/мл	3696,17 \pm 284,58*		4005,52 \pm 364,42*		1276,31 \pm 108,54
IL-10, пг/мл	24,21 \pm 1,60*		15,57 \pm 1,06**		18,29 \pm 0,57
IL-4, пг/мл	56,81 \pm 5,41*		31,54 \pm 4,12*		20,17 \pm 1,80
IL-1Ra, пг/мл	1432,29 \pm 76,61*		847,34 \pm 69,86**		981,45 \pm 49,87
IL-1 β / IL-1Ra	0,047 \pm 0,001*		0,206 \pm 0,001*		0,041 \pm 0,001
Після I курсу лікування					
TGF- β 1, пг/мл	3068,38 \pm 216,59*	2633,16 \pm 231,47*	3775,78 \pm 284,16*	3128,45 \pm 252,20*	
IL-10, пг/мл	23,56 \pm 1,56*	21,42 \pm 1,21*	15,75 \pm 0,46*	16,1 \pm 0,71*	
IL-4, пг/мл	51,12 \pm 3,20*	44,05 \pm 2,08*	28,87 \pm 2,16*	26,42 \pm 2,86*	
IL-1Ra, пг/мл	1328,62 \pm 55,72*	1252,51 \pm 58,63*	868,25 \pm 38,80*	895,85 \pm 43,56*	
IL-1 β / IL-1Ra	0,049 \pm 0,001*	0,046 \pm 0,001*	0,192 \pm 0,012*	0,138 \pm 0,004*	

Продовж. табл. 4.10

1	2	3	4	5	6
Після V курсу лікування					
TGF-β1, пг/мл	2974,31 ± 185,38*	2040,25 ± 179,63*	3404,78 ± 232,95*	2342,32 ± 196,12*	
IL-10, пг/мл	22,37 ± 1,61*	19,07 ± 1,50	31,24 ± 1,19*	16,94 ± 0,43*	
IL-4, пг/мл	49,98 ± 3,40*	32,01 ± 1,18*	27,59 ± 1,43*	22,29 ± 1,16	
IL-1Ra, пг/мл	1289,34 ± 61,30*	1144,62 ± 54,28*	876,42 ± 50,20*	1001,37 ± 46,83	
IL-1β / IL-1Ra	0,042 ± 0,001	0,040 ± 0,001	0,181 ± 0,008*	0,074 ± 0,002*	
Після X курсу лікування					
TGF-β1, пг/мл	2160,34 ± 176,86*	1389,42 ± 128,47	2833,14 ± 201,82*	1537,98 ± 164,60	
IL-10, пг/мл	21,81 ± 0,71*	18,11 ± 1,45	29,22 ± 2,14*	17,85 ± 0,57	
IL-4, пг/мл	41,32 ± 2,81*	23,84 ± 2,64	26,31 ± 1,37*	21,91 ± 1,04	
IL-1Ra, пг/мл	1237,14 ± 52,30*	1006,25 ± 47,37	945,87 ± 61,66	1120,53 ± 91,87	
IL-1β / IL-1Ra	0,042 ± 0,002	0,039 ± 0,001	0,151 ± 0,006*	0,039 ± 0,001	

П р и м і т к и:

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

Якщо після I курсу лікування у представників основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту концентрація TGF-β1 зменшувалася в 1,4 разу, а у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту в 1,3 разу, то після V курсу аміксинотерапії відбувалося зниження вмісту TGF-β1 в 1,8 разу та 1,7 разу (порівняно з даними, встановленими до початку лікування). Але, навіть за умов таких значних змін, нормалізації кількості TGF-β1 у хворих основної групи в цей період не відбувалося.

Після закінчення X курсу терапії вміст TGF- β 1 у хворих основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту дорівнювався ($1389,42 \pm 128,47$) пг/мл, а у хворих із помірно вираженою активністю гепатиту – ($1537,98 \pm 164,60$) пг/мл. Такі результати знаходились в межах показника, встановленого у здорових обстежених ($p > 0,05$).

В контрольній групі хворих по закінченню лікування зареєстровано рівень TGF- β 1, значно вищий ніж у практично здорових: в 1,7 разу при слабо вираженій та в 2,2 разу при помірно вираженій активності хвороби ($p < 0,05$).

При співставленні результатів досліджень було виявлено, що отримані цифри також були вище, ніж у хворих, яким призначали аміксин ІС: в 1,5 разу в групі хворих з первинним підвищенням активності АлАТ до 3 разів та в 1,8 разу в групі хворих з первинним підвищенням активності АлАТ в 3-10 разів ($p < 0,05$).

Зниження продукції TGF- β 1 в результаті призначеного лікування відбувалося на фоні зниження продукції TNF у обстежених хворих (рис. 4.18). Динаміка таких змін була односпрямованою. Встановлено кореляційний зв'язок між TGF- β 1 та TNF у хворих на ХГС в умовах проведення аміксинотерапії ($r = 0,723$), сила зв'язку розцінена, як виражена.

Одночасно з відновленням синтезу TGF- β 1 та TNF спостерігалось збільшення кількості хворих, у яких індекс фіброзу за ДЛШ знаходився в межах 0-3 бали, що характеризувалося, як слабкий фіброз (рис. 4.19), що свідчить про участь цих цитокінів в механізмах розвитку та прогресування патологічного процесу при ХГС.

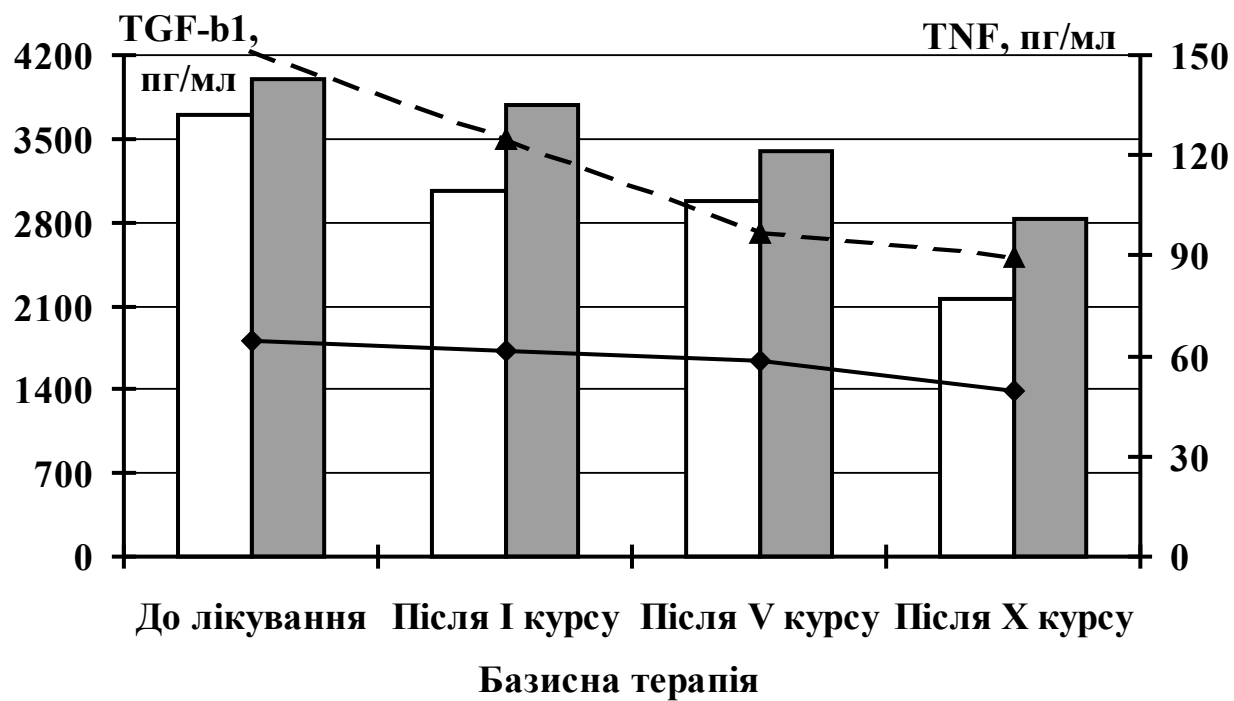


Рис. 4.18. Динаміка вмісту TGF- β 1 та TNF у хворих на ХГС із слабкою та помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії та її тривалості

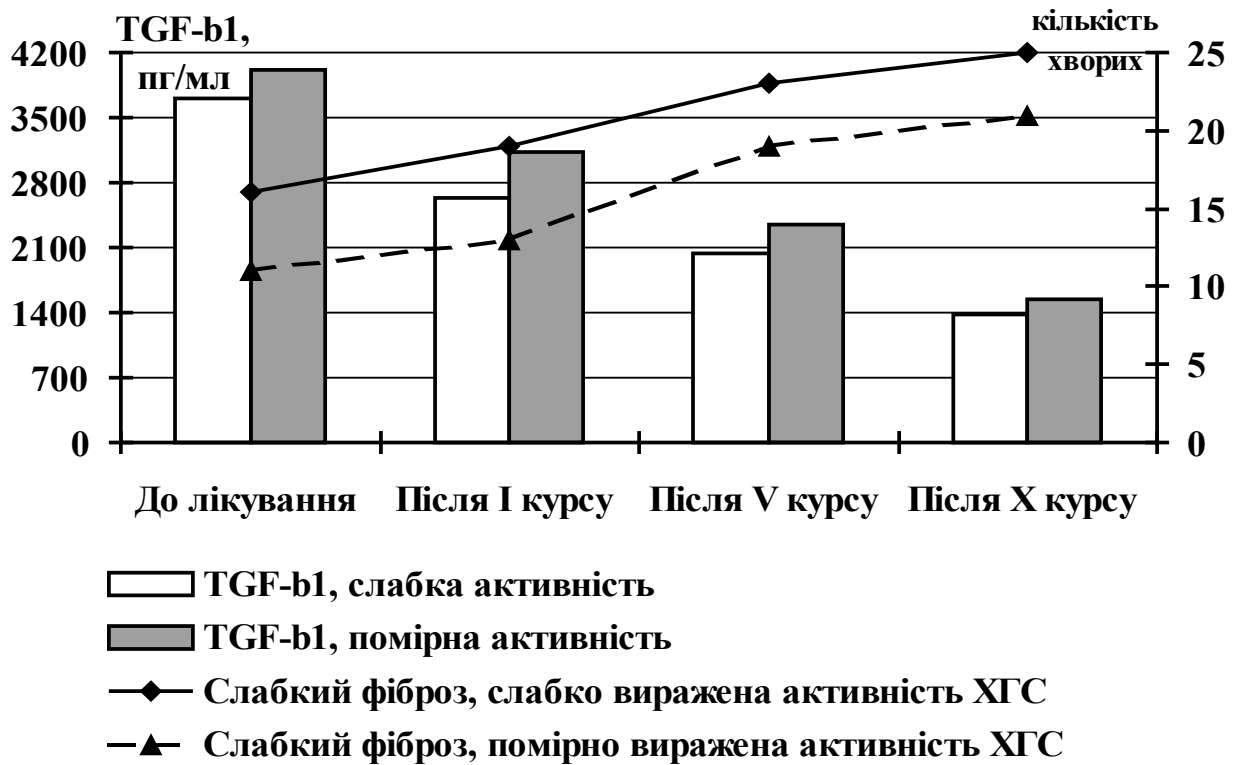


Рис. 4.19. Динаміка вмісту TGF- β 1, кількості хворих на ХГС основної групи з ознаками слабого фіброзу за ДЛШ залежно від активності гепатиту та тривалості терапії

Враховуючи те, що одними з основних клітин-продуцентів TGF- β 1 є гепатоцити, продукцію цього цитокіну розглядали разом із станом системи ПОЛ/АОС. Призначене лікування в основній групі обстежених сприяло активації глутатіонової протиперекисної системи, що призводило до нейтралізації активних продуктів пероксидації ліпідів (див. табл. 4.5, 4.6). Усунення дисбалансу ПОЛ/АОС призводило до відновлення не лише структури печінкових клітин, а також їх функцій. Одним з наслідків чого була нормалізація продукції TGF- β 1.

Якщо при первинному обстеженні хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту відмічено збільшення синтезу ІЛ-10, то у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту – його зменшення (порівняно з фізіологічними даними). Така різниця обумовлена певними змінами з боку процесів ПОЛ, реакцій АОС та дисбалансом в системі цитокінів. Тому і динаміка продукції ІЛ-10 під впливом індуктора ендogenousного інтерферону була різноспрямованою в означених групах хворих (див. табл. 4.10, рис. 4.20). Але використання аміксинотерапії призводило до нормалізації рівня цього цитокіну в групі хворих з первинною активацією АлАТ до 3 норм після V курсів лікування ($p < 0,05$); в групі з первинною активацією АлАТ до 10 норм – після X курсів лікування ($p < 0,05$).

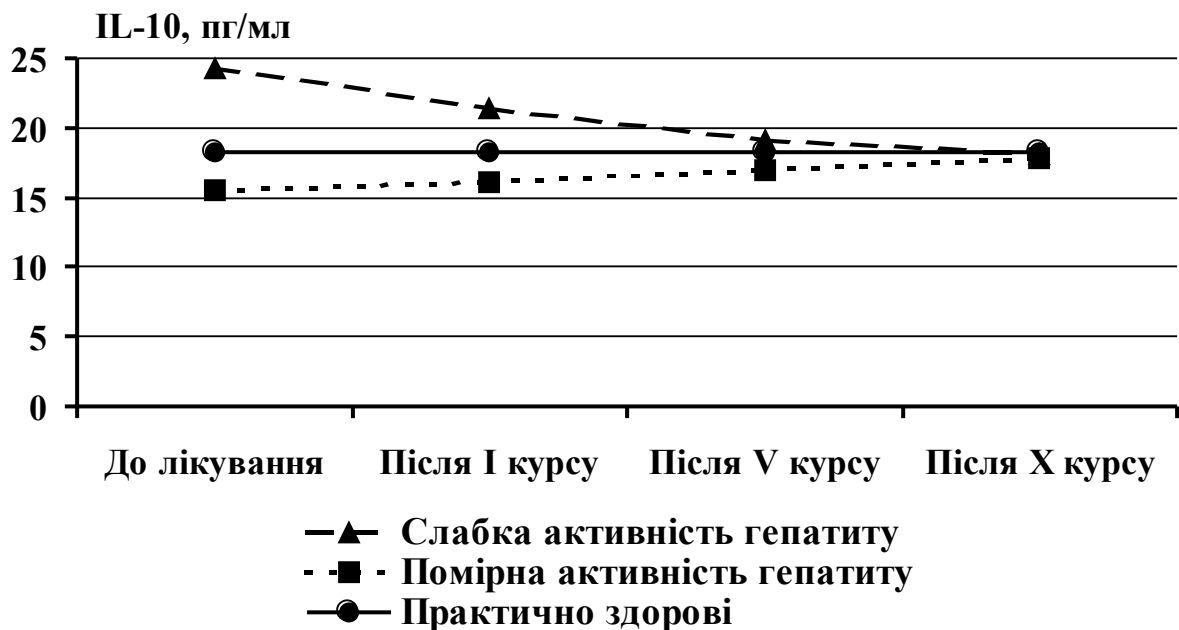


Рис. 4.20. Динаміка вмісту ІЛ-10 у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Графічне зображення динаміки змін синтезу ІЛ-10 та ІЛ-12 (інгібітором якого є ІЛ-10) виявило певні відмінності їх спрямованості при слабкій та помірній активності гепатиту за умов використання інтерферонотерапії.

аміксину ІС (рис. 4.21). Однак в усіх випадках після закінчення лікування спостерігався стан рівноваги між цими цитокінами, їх вміст знаходився в межах відповідних фізіологічних величин (див. табл. 4.9, 4.10).

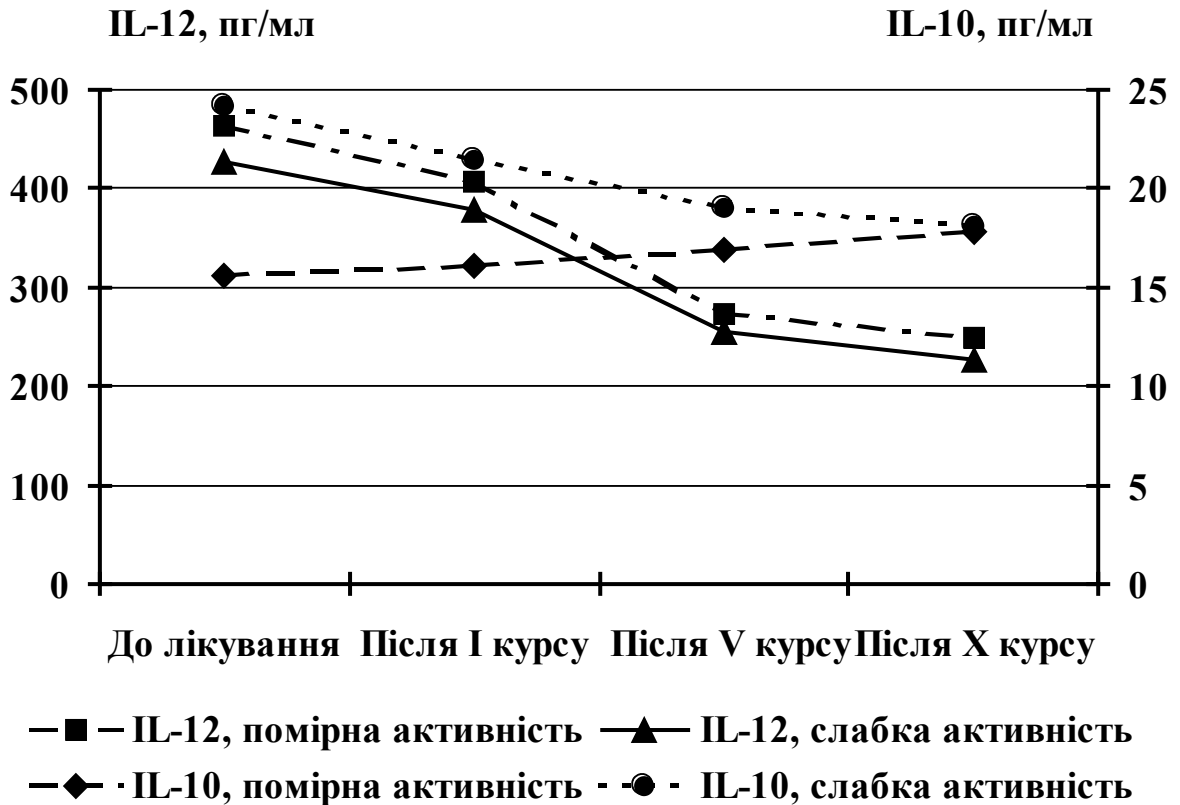
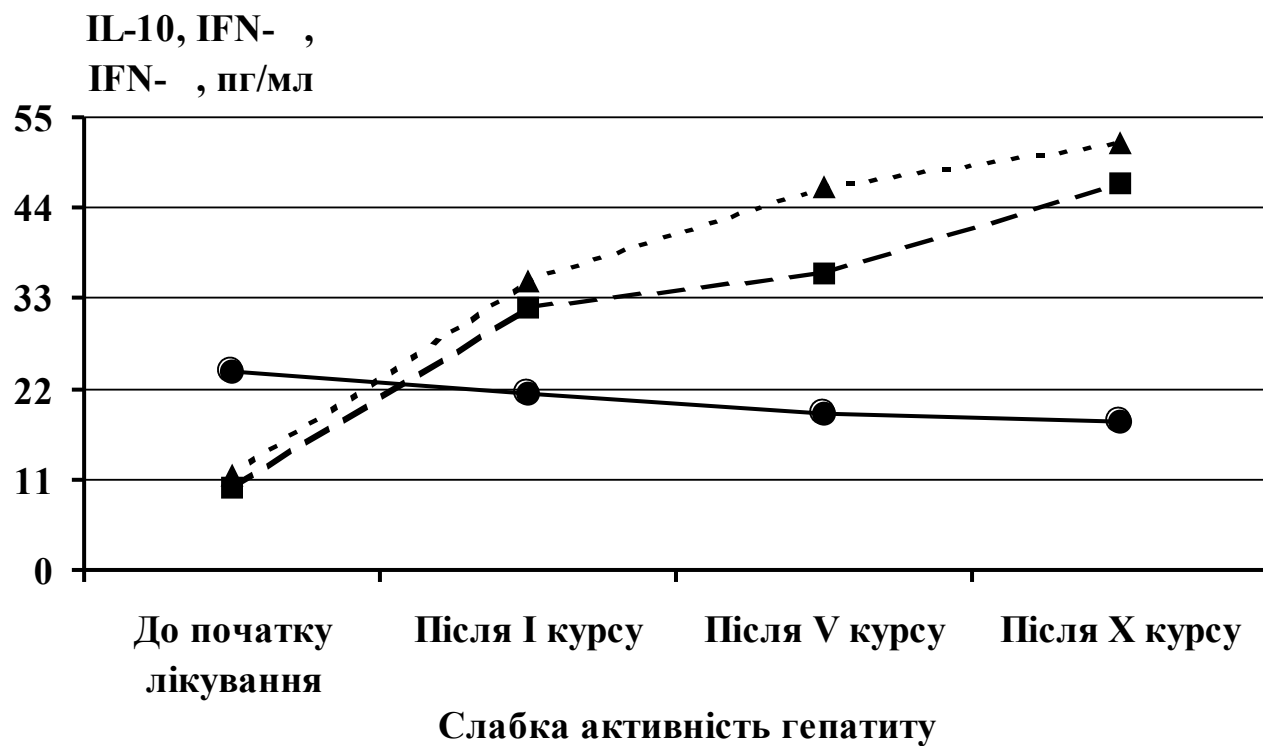


Рис. 4.21. Динаміка вмісту ІЛ-10 та ІЛ-12 у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Як показано на рисунку 4.22, відновлення продукції ІЛ-10 в основній групі хворих перебігало на фоні стимуляції аміксином ІС утворення ІFN- α та ІFN- γ (ІЛ-10 є інгібітором їх функцій). Однак, якщо у хворих із слабо вираженою активністю запального процесу в печінці кількість ІЛ-10 зменшувалася разом із підвищенням концентрації ІFN- α та ІFN- γ , то у хворих з помірно вираженою активністю ХГС динаміка вмісту ІЛ-10, ІFN- α та ІFN- γ в ході лікування була односпрямованою.

Внаслідок проведеного лікування встановлено зміни вмісту ІЛ-4, які проявлялися зниженням первісно підвищеної кількості цього цитокіну. Але, найбільші відмінності первинного та кінцевого результатів дослідження виявлялися при призначенні терапії з додаванням аміксину ІС у хворих із слабкою активністю гепатиту (див. табл. 4.10).



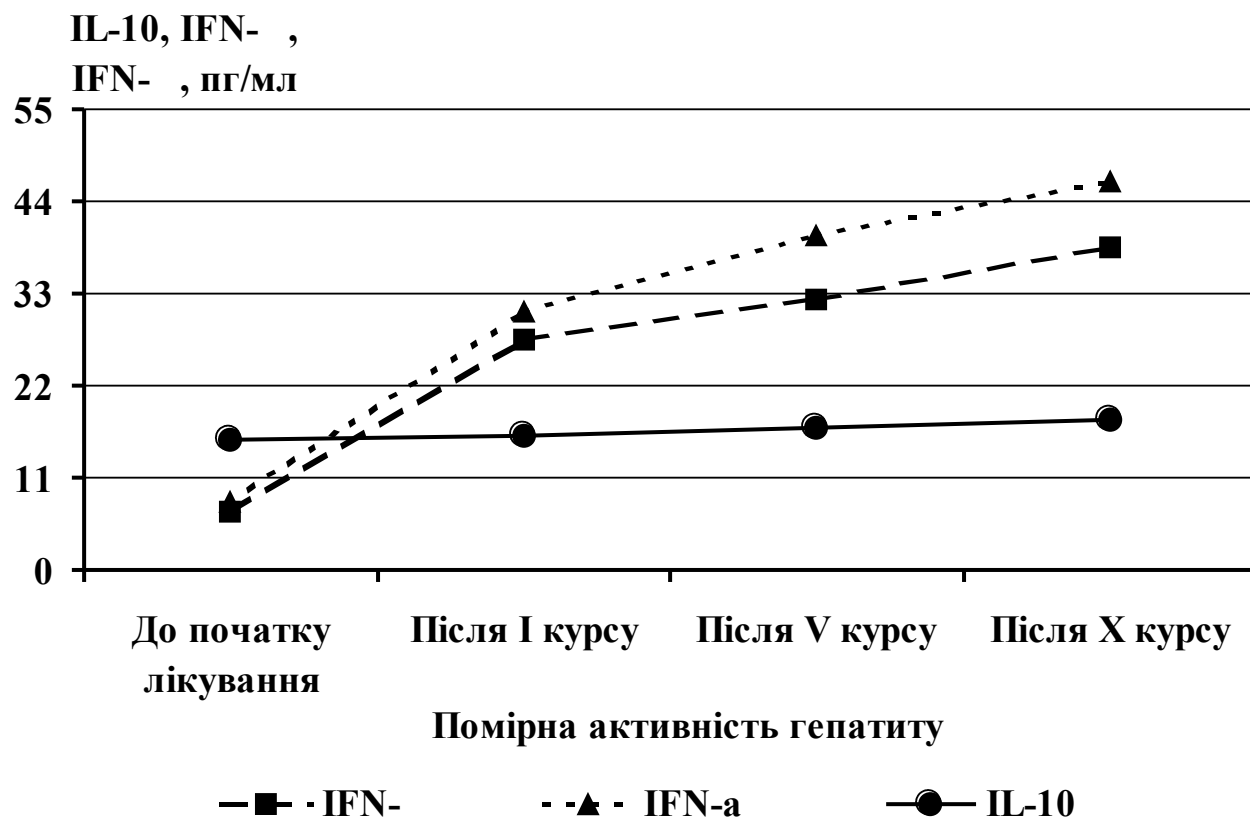


Рис. 4.22. Динаміка вмісту IL-10, IFN- α та IFN- γ у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

В контрольній групі хворих на ХГС, у яких до початку лікування зафіксовано підвищення активності АлАТ до 3 разів, зменшення кількості ІЛ-4 після 1 місяця лікування складало ($5,69 \pm 2,22$) пг/мл, що було нижче попереднього результату лише в 1,1 разу ($p > 0,05$). У таких хворих в основній групі цей показник зменшувався на ($12,76 \pm 3,34$) пг/мл та був в 1,3 разу нижче первинного результату ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалася після 10 місяців лікування. Х-курсове лікування супроводжувалося наступними показниками: після проведення базисної терапії вміст ІЛ-4 складав ($41,32 \pm 2,81$) пг/мл (в 1,4 разу нижче початкового показника, але в 2,0 рази вище фізіологічних даних, $p < 0,05$); після проведення аміксинотерапії – ($23,84 \pm 2,64$) пг/мл. Статистичний аналіз показав, що середнє значення, встановлене в дослідній групі хворих знижувалося в 2,4 разу порівняно з первинним показником та відповідало цифрам здорових обстежених ($p > 0,05$).

Односпрямована динаміка спостерігалася у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту (див. табл. 4.10). Але, ступінь зниження вмісту ІЛ-4 в сироватці крові був значно меншим: лише в 1,2 разу в контрольній та в 1,8 разу в основній групах після Х курсу лікування. Слід відмітити, що у таких хворих до початку лікування концентрація ІЛ-4 була в 1,8 разу менше, ніж у хворих із слабо вираженою активністю ХГС ($p < 0,05$). Дані, отримані у хворих, яким призначали аміксин ІС, після закінчення лікування не мали вірогідної відмінності від показника здорових осіб ($p > 0,05$). Після використання лише базисної терапії продукція ІЛ-4 залишалася на достатньо високому рівні порівняно з фізіологічним показником ($p < 0,05$).

Можливо, така динаміка ІЛ-4 та ІЛ-10, разом із зниженням вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, TNF та стимуляцією інтерферогенезу сприяє усуненню дисбалансу Th1/Th2-лімфоцитів, відновленню нормальної імунної відповіді організму, а разом із активацією системи глутатіону призводить до

припинення порушення біомембран гепатоцитів та зменшення активності запального процесу в тканині печінки.

Разом із усуненням дисбалансу в системі цитокінів відмічали зменшення кількості жалоб хворих на загальну слабкість, зниження працездатності, втомлюваність, нудоту, блювоту, важкість в правому підребер'ї, зниження апетиту (див. табл. 4.1). Покращення самопочуття хворих підтверджувалося результатами об'єктивного обстеження, даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (нормалізація розмірів та структури печінки, зменшення розмірів селезінки), біохімічного дослідження сироватки крові хворих (у вигляді відновлення або зменшення активності амінотрансфераз, тимолової проби, усунення гіпо- та диспротеїнемії). Проведення розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ виявило значне зменшення цього показника у хворих, які лікувалися аміксином ІС.

Зміни, які відбувалися з боку протизапального цитокіну ІЛ-1Ra (див. табл. 4.10) були аналогічними до динаміки ІЛ-10 (який є одним із стимуляторів синтезу ІЛ-1Ra) та залежали від активності патологічного процесу в печінці, засобу та тривалості призначеної терапії (рис. 4.23). Тобто, у хворих з первинним підвищенням активності АлАТ до 3 разів реєструвалося поступове зменшення, а у пацієнтів з первинним підвищенням активності АлАТ до 10 разів – поступове підвищення продукції ІЛ-1Ra. Найбільшої виразності означені процеси набували за умов використання комплексної терапії з додаванням аміксину ІС (див. табл. 4.10). Слід відмітити, що після закінчення X курсу лікування результати вмісту ІЛ-1Ra в основній та контрольній групах хворих з помірно вираженою активністю гепатиту не відрізнялися від показників здорових обстежених ($p > 0,05$). При слабкій активності ХГС нормалізація концентрації ІЛ-1Ra відмічена лише у хворих, яким поряд із базисною терапією призначали аміксин ІС.

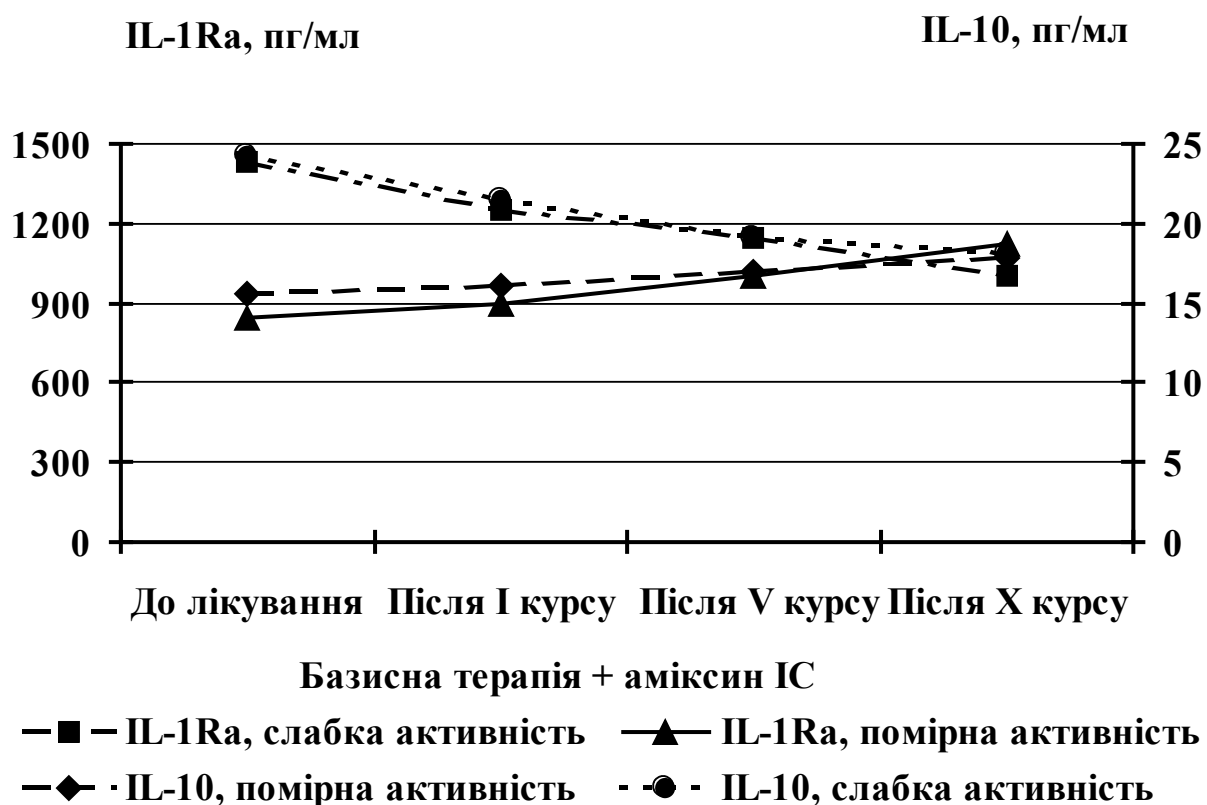
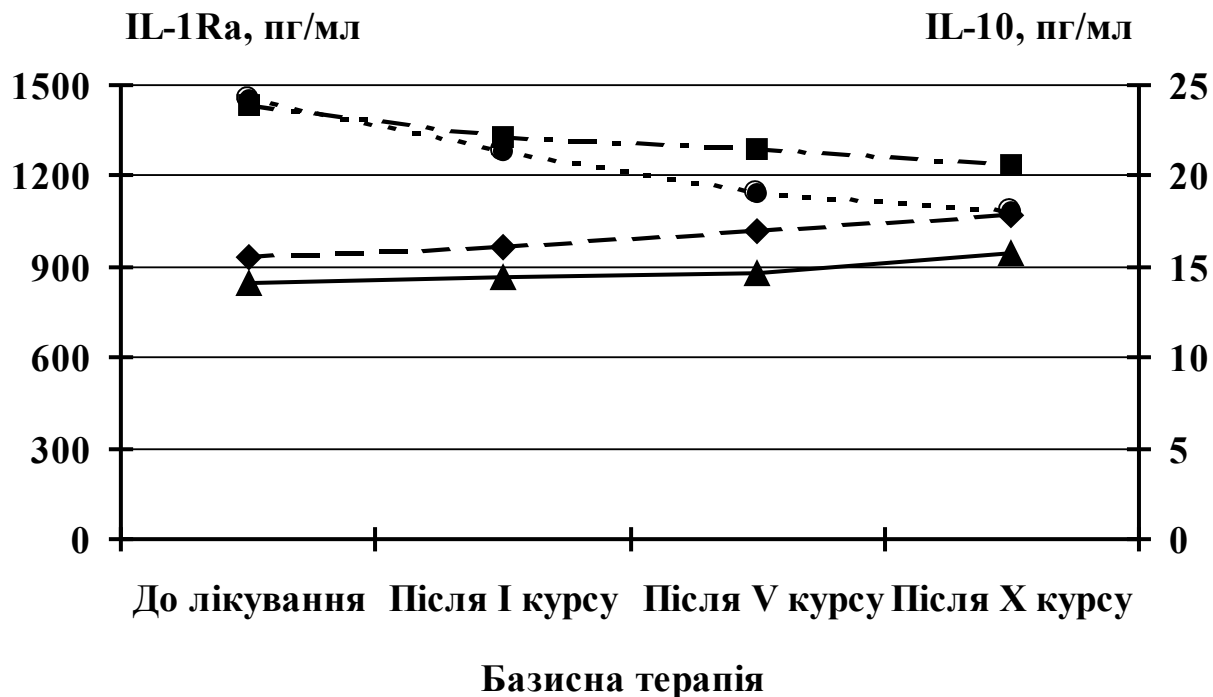


Рис. 4.23. Динаміка продукції ІЛ-1Ra та ІЛ-10 у хворих на ХГС із слабкою та помірною активністю гепатиту залежно від засобу та тривалості лікування

Протягом лікування відбувалися суттєві зміни показника співвідношення IL-1 β /IL-1Ra в групах хворих з помірно вираженою активністю гепатиту. Привертає увагу той факт, що нормалізація продукції IL-1Ra у представників контрольної групи не призводила до відновлення IL-1 β /IL-1Ra. Зсув співвідношення IL-1 β /IL-1Ra відбувався за рахунок значного підвищення IL-1 β та свідчив про невідповідність продукції IL-1Ra до продукції IL-1 β . Як наслідок цього – неможливість повного зв'язування з рецептором IL-1 та блокування негативної дії цього прозапального цитокіну у хворих з помірно вираженою активністю гепатиту, яким призначали лише базисну терапію. У решти хворих після закінчення X курсу лікування показник IL-1 β /IL-1Ra відповідав фізіологічному значенню ($p > 0,05$).

Враховуючи наведені дані можна зробити висновок, що призначення хворим на ХГС комплексного лікування із використанням інтерферогену аміксину ІС справляло значний вплив на синтез цитокінів шляхом позитивних змін в системі ПОЛ/АОС та підвищення інтенсивності інтерферогенезу. Відновлення продукції вмісту досліджених цитокінів призводило до нормалізації функціонування цитокінової мережі в цілому, забезпечення більш адекватної імунної відповіді, припинення розвитку запального процесу в печінці.

4.5. Субпопуляційний склад лімфоцитів в залежності від засобу терапії

Проведеними дослідженнями встановлено значний дисбаланс у субпопуляційному складі лімфоцитів хворих на ХГС. Такі порушення характеризувалися зменшеннями загальної кількості Т-лімфоцитів, Th-лімфоцитів, НК-клітин та підвищенням числа Ts-лімфоцитів та В-

лімфоцитів. Зазначені зміни відображають розвиток імунної реакції на HCV за Th2 (гуморальним) типом.

У 120 хворих на ХГС вивчали динаміку субпопуляцій лімфоцитів залежно від засобу та тривалості терапії. Отримані результати представлені в таблицях 4.11, 4.12, 4.13 та 4.14.

Таблиця 4.11

**Динаміка кількості лейкоцитів та лімфоцитів
у сироватці крові хворих на ХГС залежно
від активності гепатиту та засобу терапії (M±m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	4,96 ± 0,64*		4,15 ± 0,71*		6,17 ± 0,35
Лімфоцити, %	31,65 ± 2,73*		40,25 ± 1,69*		24,3 ± 0,64
10 ⁹ /л	1,57 ± 0,01*		1,68 ± 0,03*		1,5 ± 0,02
Після I курсу лікування					
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,11 ± 0,19*	5,31 ± 0,28*	4,50 ± 0,21*	4,66 ± 0,32*	
Лімфоцити, %	30,52 ± 1,53*	29,33 ± 1,59*	37,11 ± 1,17*	35,19 ± 1,32*	
10 ⁹ /л	1,56 ± 0,02*	1,55 ± 0,01*	1,67 ± 0,02*	1,64 ± 0,02*	
Після V курсу лікування					
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,23 ± 0,14*	5,69 ± 0,11*	4,71 ± 0,32*	5,05 ± 0,20*	

Продовж. табл. 4.11

1	2	3	4	5	6
Лімфоцити, % 10 ⁹ /л	29,82 ± 1,13*	26,71 ± 1,44*	34,61 ± 1,46*	30,29 ± 2,15*	
	1,56 ± 0,01*	1,52 ± 0,01	1,63 ± 0,01*	1,58 ± 0,01*	
Після X курсу лікування					
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,42 ± 0,23*	6,07 ± 0,25	5,26 ± 0,24*	5,88 ± 0,31	
Лімфоцити, % 10 ⁹ /л	28,78 ± 1,21*	24,88 ± 1,27	30,42 ± 1,49*	26,19 ± 1,76	
	1,56 ± 0,01*	1,51 ± 0,01	1,60 ± 0,02*	1,54 ± 0,02*	

П р и м і т к а. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 4.11, і в контрольній, і в основній групах відзначалася позитивна динаміка показників загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів. Після закінчення X курсу лікування у переважної кількості хворих основної групи рівень лейкоцитів відповідав фізіологічному показнику ($p > 0,05$). У таких хворих також встановлена нормалізація числа лімфоцитів у відсотковому та абсолютному значенні ($p > 0,05$). Лише у 3 (10%) представників основної групи із слабо вираженою активністю та у 4 (13,3 %) представників основної групи з помірно вираженою активністю продовжували реєструватися лейкопенія та лімфоцитоз. Слід відмітити, що у цих хворих також спостерігалася підвищена активність АлАТ, ознаки помірного фіброзу або цирозу печінки за ДЛШ.

У хворих, яким призначали лише базисну терапію, також встановлена тенденція до відновлення кількості лейкоцитів та лімфоцитів в сироватці крові (див. табл. 4.11). Але, така динаміка була зафіксована у значно меншій кількості хворих (11 (36,7 %) пацієнтів із слабо вираженою та 7 (23,3 %) – з помірно вираженою активністю гепатиту) і мала не таку чітку спрямованість. При проведенні порівняльного аналізу кінцевих показників загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів в контрольній та основній групах, між

ними встановлена вірогідна різниця ($p < 0,05$). Також результати хворих, які лікувалися базисною терапією відрізнялися від результатів здорових обстежених ($p < 0,05$).

Зміни загальної кількості лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на ХГС перебігали разом із нормалізацією активності АлАТ та змінами показника індексу фіброзу за ДЛШ. Так, після закінчення X курсу аміксинотерапії активація АлАТ до 3 разів спостерігалася у 9 (15 %) хворих (у 2 хворих із слабо вираженою активністю гепатиту та у 7 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту). У групі хворих, яким призначали лише базисну терапію підвищення активності АлАТ різного ступеня виразності відмічено у 40 (66,7 %) хворих. При чому, в 24 (40 %) випадках (18 хворих із слабо вираженою та 6 хворих з помірно вираженою активністю ХГС) встановлено збільшення цього показника до 3 норм, а в 16 (26,7 %) випадках (всі хворі з помірно вираженою активністю ХГС) – до 10 норм.

При розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ встановлені наступні результати. В контрольній групі із слабо вираженою активністю гепатиту після закінчення лікування ознаки слабого фіброзу відмічені у 18 (60 %) хворих, помірного фіброзу – у 10 (33,3 %) хворих та цирозу – у 2 (6,7 %) хворих; в групі з помірно вираженою активністю гепатиту, відповідно, у 15 (50 %), 13 (43,3 %) та у 2 (6,7 %) хворих. В той час, як в основній групі отримані дані були наступними: в групі із слабо вираженою активністю ХГС значення індексу фіброзу за ДЛШ в межах 0-3 балів зафіксовано у 25 (83,3 %) хворих, 4-6 балів – у 4 (13,3 %) хворих та більше 7 балів – у 1 (3,3 %) хворого. В групі з помірно вираженою активністю ХГС такі значення індексу фіброзу встановлені, відповідно у 21 (70 %), 7 (23,3 %) і 2 (6,7 %) хворих.

В таблиці 4.12 представлені дані динаміки CD3⁺- та CD4⁺-лімфоцитів залежно від засобу лікування. Слід відмітити, що зміни, які відбувалися з боку загальної популяції Т-лімфоцитів та Th-лімфоцитів були

односпрямованими та характеризувалися поступовим зростанням їх числа у міру продовження тривалості проведеної терапії.

Таблиця 4.12

Динаміка кількості CD3+-, CD4+-, CD8+-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу в сироватці крові хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та засобу терапії (M±m)

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
CD3+, % 10 ⁹ /л	49,91 ± 1,84*		41,47 ± 1,65*		71,38 ± 1,34
	0,78 ± 0,03*		0,7 ± 0,03*		1,07 ± 0,03
CD4+, % 10 ⁹ /л	34,11 ± 1,27*		29,23 ± 1,48*		43,7 ± 3,51
	0,54 ± 0,03*		0,49 ± 0,02*		0,65 ± 0,05
CD8+, % 10 ⁹ /л	32,17 ± 1,22*		35,21 ± 1,13*		23,54 ± 1,23
	0,50 ± 0,01*		0,59 ± 0,01*		0,35 ± 0,01
CD4 / CD8	1,06 ± 0,01*		0,83 ± 0,01*		1,86 ± 0,03
Після I курсу лікування					
CD3+, % 10 ⁹ /л	51,28 ± 1,55*	53,55 ± 1,84*	43,71 ± 1,254*	47,56 ± 1,61*	
	0,80 ± 0,01*	0,83 ± 0,02*	0,73 ± 0,01*	0,78 ± 0,03*	
CD4+, % 10 ⁹ /л	35,9 ± 1,71*	37,42 ± 1,25*	31,74 ± 1,11*	33,75 ± 1,33*	
	0,56 ± 0,01*	0,58 ± 0,01*	0,53 ± 0,02*	0,55 ± 0,01*	

Продовж. табл. 4.12

1	2	3	4	5	6
CD8+, % 10 ⁹ /л	31,61 ± 1,54*	28,26 ± 1,06*	33,94 ± 1,72*	31,27 ± 1,62*	
	0,49 ± 0,01*	0,44 ± 0,01*	0,57 ± 0,01*	0,51 ± 0,02*	
CD4 / CD8	1,13 ± 0,01*	1,32 ± 0,01*	0,93 ± 0,02*	1,08 ± 0,02*	
Після V курсу лікування					
CD3+, % 10 ⁹ /л	53,21 ± 1,16*	67,8 ± 2,53	47,24 ± 1,39*	59,51 ± 1,48*	
	0,83 ± 0,01*	1,03 ± 0,02	0,77 ± 0,02*	0,94 ± 0,03*	
CD4+, % 10 ⁹ /л	37,18 ± 1,23*	39,61 ± 1,46 **	32,52 ± 1,34*	36,3 ± 1,12*	
	0,58 ± 0,01*	0,6 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,57 ± 0,02*	
CD8+, % 10 ⁹ /л	30,69 ± 2,37*	25,57 ± 1,38	32,06 ± 1,25*	27,39 ± 1,74*	
	0,48 ± 0,01*	0,39 ± 0,02*	0,52 ± 0,01*	0,43 ± 0,02*	
CD4 / CD8	1,21 ± 0,02*	1,55 ± 0,03*	1,01 ± 0,01*	1,32 ± 0,02*	
Після X курсу лікування					
CD3+, % 10 ⁹ /л	57,48 ± 1,33*	70,05 ± 2,52	51,25 ± 1,2*	67,79 ± 1,42	
	0,9 ± 0,02*	1,06 ± 0,02	0,82 ± 0,02*	1,04 ± 0,02	
CD4+, % 10 ⁹ /л	38,71 ± 1,09*	42,17 ± 1,61	34,37 ± 1,14*	40,31 ± 1,72	
	0,6 ± 0,01	0,64 ± 0,02	0,55 ± 0,02*	0,62 ± 0,01	
CD8+, % 10 ⁹ /л	30,32 ± 1,58*	23,86 ± 1,73	31,75 ± 1,79*	24,02 ± 1,16	
	0,47 ± 0,03*	0,36 ± 0,03	0,51 ± 0,04*	0,37 ± 0,02	
CD4 / CD8	1,28 ± 0,02*	1,77 ± 0,03*	1,08 ± 0,03*	1,68 ± 0,02*	

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

При цьому, на кінець лікування в основній групі пацієнтів при первинно зареєстрованій слабкій активності гепатиту кількість CD3+-лімфоцитів зростала в 1,4 разу у відсотковому та в 1,3 разу в абсолютному значенні; при первинно зареєстрованій помірній активності гепатиту – в 1,6 та 1,5 разу відповідно ($p < 0,05$). В контрольній групі хворих на ХГС, у яких зареєстровано підвищення активності АлАТ до початку лікування до 3 норм даний показник збільшувався лише в 1,1 разу при відсотковому та абсолютному розрахунку; при збільшенні активності АлАТ до 10 разів число CD3+-клітин зростало лише в 1,2 разу ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що у пацієнтів основної групи з первинним підвищенням активності АлАТ до 3 норм вже після V, а у пацієнтів основної групи з первинним підвищенням активності АлАТ до 10 норм після X курсу лікування середні показники CD3+-лімфоцитів відповідали фізіологічним результатам ($p > 0,05$). Тобто, у таких хворих відбувалося відновлення популяції Т-клітин в сироватці крові.

Також в основній і в контрольній групах хворих в динаміці терапії зафіксовано підвищення кількості CD4+-лімфоцитів. Однак, ступінь зростання числа Th-клітин був значно нижчим, ніж CD3+-лімфоцитів (рис. 4.24). У хворих із слабо вираженою активністю гепатиту, в лікуванні яких використовували лише базисну терапію кількість CD4+-лімфоцитів в абсолютному перерахунку після I та після V курсів терапії залишалася в межах первинного показника (у відсотковому значенні – лише після I курсу).

Після закінчення лікування кількість Th-клітин у таких хворих була менше фізіологічних величин в 1,2 разу у відсотковому значенні ($p < 0,05$), в абсолютному розрахунку – відповідала значенню здорових обстежених ($p > 0,05$). У хворих дослідної групи число CD4+-лімфоцитів перебувало в межах показника практично здорових вже після V курсу лікування і декілька збільшувалося (у межах норми) після X курсу.

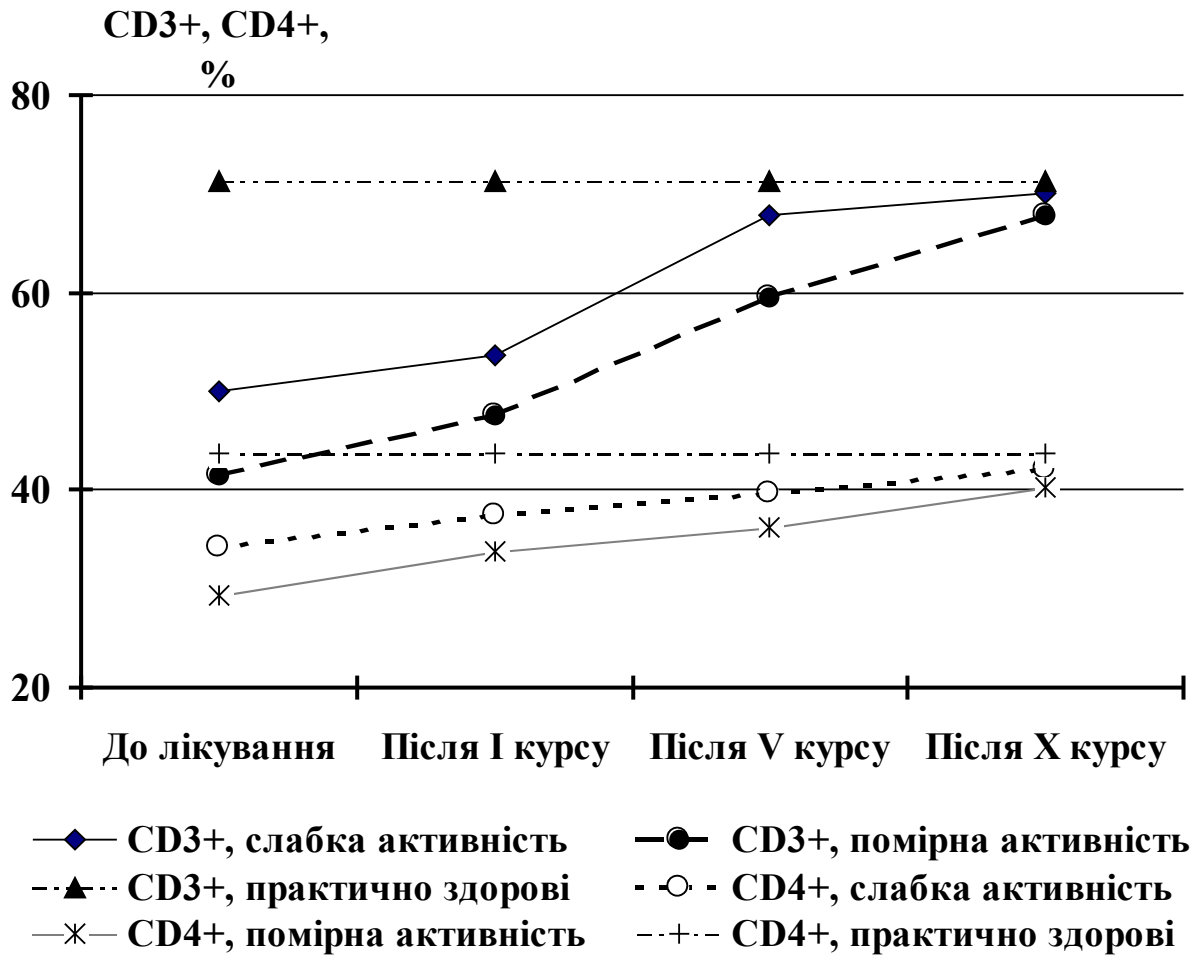


Рис. 4.24. Динаміка кількості CD3+- та CD4+-лімфоцитів у хворих основної групи в залежно від тривалості лікування

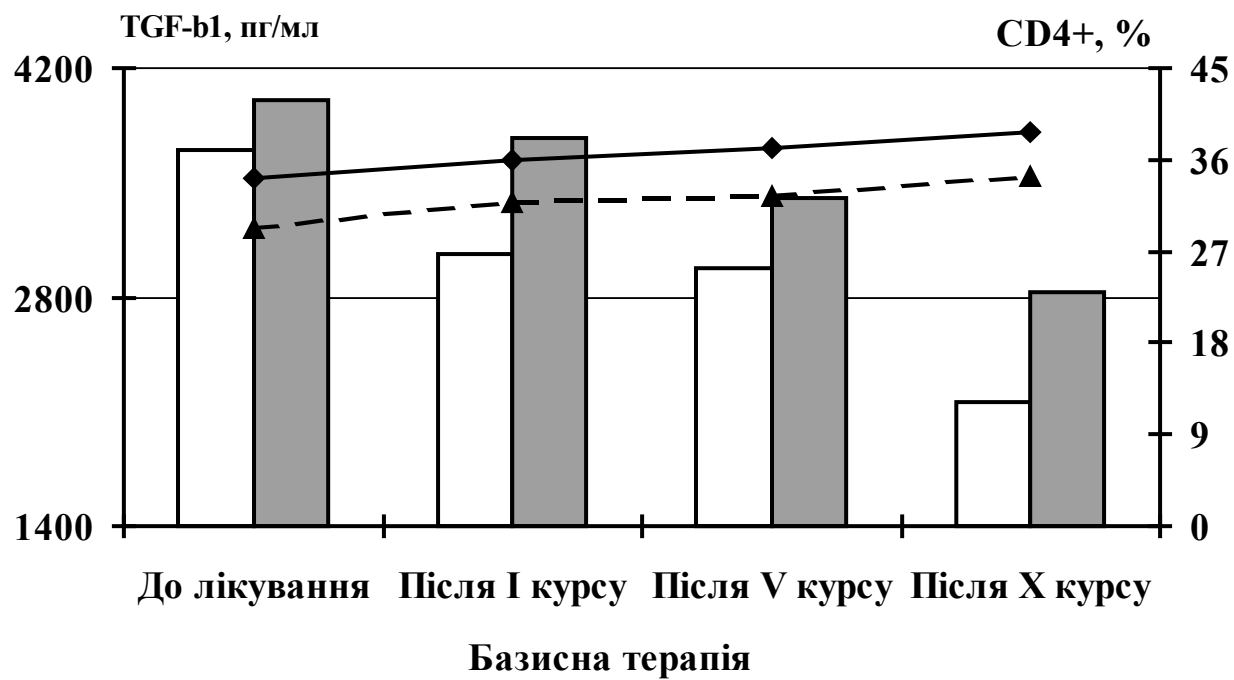
Проведення статистичної обробки результатів дослідження виявило аналогічну тенденцію при вивченні динаміки CD4+-клітин у хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту. Різниця між показниками в контрольній та основній групах була суттєвою і у відсотковому, і в абсолютному значенні. Так, результат хворих дослідної групи перевищував результат контрольної групи в 1,2 разу у відсотковому та в 1,5 разу в абсолютному значенні ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що збільшення кількості CD4+-лімфоцитів в результаті призначення аміксину ІС відбувалося разом із підвищенням продукції IFN- γ , зниженням вмісту IL-2, IL-6, TNF, IL-12, нормалізацією IL-4 та IL-10

(див. табл. 4.9, 4.10, 4.12). Тобто, цей процес відбувався на фоні відновлення кількості основних цитокінів, які беруть участь в механізмах диференціровки Th-клітин. Це, в свою чергу, сприяє встановленню фізіологічної рівноваги Th1/Th2-лімфоцитів, формуванню адекватної імунної реакції організму хворих у відповідь на втручання HCV.

Співставлення динаміки продукції субпопуляцій Th-лімфоцитів із змінами, які відбувалися з боку ростового фактора TGF- β 1 виявило аналогічну тенденцію (рис. 4.25). CD4⁺-лімфоцити, разом із гепатоцитами є клітинами, що продукують TGF- β 1. Тому рівень цього цитокіну здатний віддзеркалювати процеси, що перебігають в печінці. Відновлення функцій гепатоцитів (за умов нормалізації стану системи ПОЛ/АОС) та кількості CD4⁺-лімфоцитів позитивно впливає на кількість TGF- β 1. Відображенням вище викладеного може бути зменшення кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки за ДЛШ, що відбувалося серед пацієнтів, які отримували аміксинотерапію. Тобто, зниження інтенсивності перебігу реакцій ліпопероксидації, функціональна активація АОС призводять до відновлення структури біомембран та функціональної здатності печінкових клітин. Результатом таких процесів є зниження активності запального процесу в печінці.

Суттєві зміни відмічено також при вивченні такої субпопуляції T-лімфоцитів, як Ts-лімфоцити. Спрямованість динаміки кількості CD8⁺-клітин залежно від засобу та тривалості лікування була протилежною динаміці CD4⁺-клітин (див. табл. 4.12) та характеризувалася зменшенням числа CD8⁺-лімфоцитів за умов їх первинного підвищення. Більш вираженими означені зміни встановлено у хворих із помірно вираженою активністю гепатиту. В цій групі хворих показник CD8⁺ був вищим за такий у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту до початку лікування (на відміну від CD4⁺-клітин, де показники переважали при слабкій активності патологічного процесу в печінці).



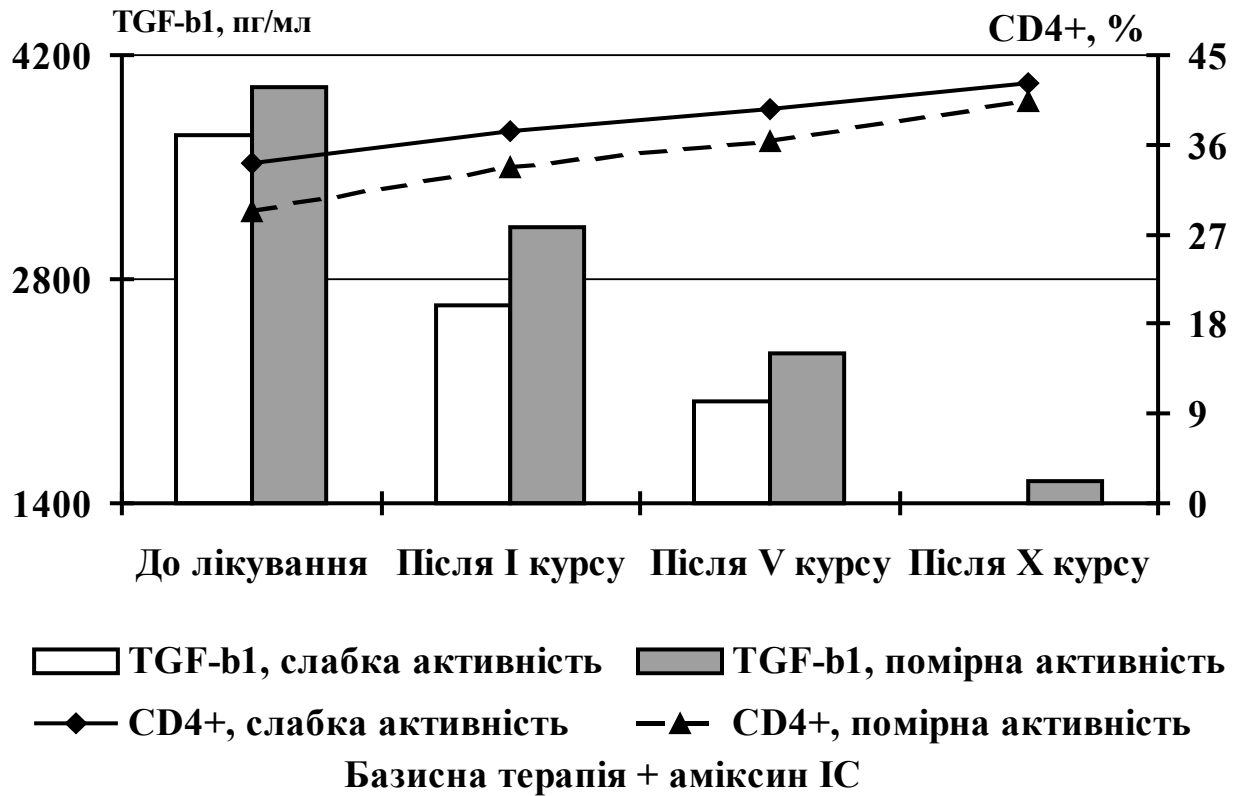


Рис. 4.25. Динаміка продукції TGF-β1 та CD4+-лімфоцитів у хворих на ХГС із слабкою та помірно вираженою активністю гепатиту залежно від засобу терапії та її тривалості

Завершення терапії у хворих основної групи з первинною активацією АлАТ до 3 разів супроводжувалося зменшення кількості CD8+-лімфоцитів в 1,3 разу у відсотковому та в 1,4 разу в абсолютному значенні ($p < 0,05$); в контрольній групі – в 1,1 разу у відсотковому та абсолютному значенні ($p > 0,05$). Аналіз даних, отриманих у хворих на ХГС з первинним підвищенням активності АлАТ в 3-10 разів показав, що кратність зниження CD8+ після закінчення лікування з призначенням аміксину ІС складала 1,5 у відсотковому та 1,6 в абсолютному розрахунку ($p < 0,05$). У пацієнтів, яким призначали лише базисну терапію – лише 1,1 у відсотковому та 1,2 в абсолютному значенні. Слід відмітити, що після закінчення лікування

нормалізація кількості Ts-лімфоцитів відбувалася лише у хворих, яким разом із базисною терапією призначали індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС.

Зменшення числа Ts-лімфоцитів перебігало разом із зменшенням продукції ІЛ-2 (див. табл. 4.9, 4.12, рис. 4.26).

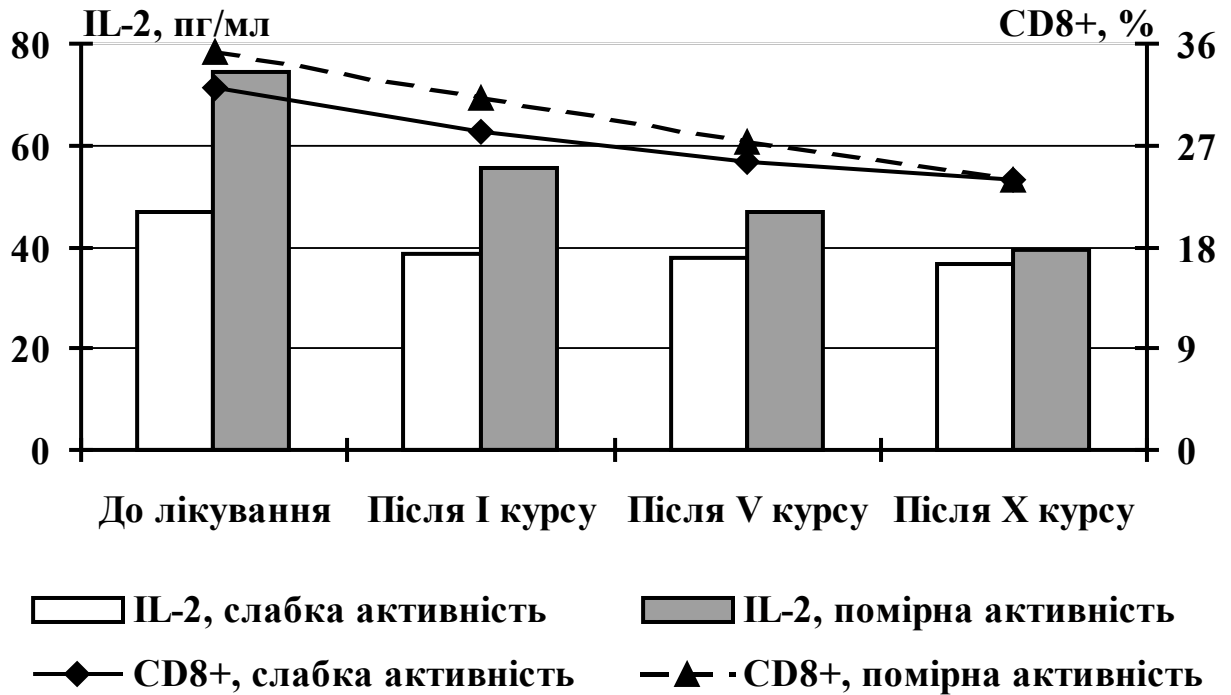


Рис. 4.26. Динаміка продукції ІЛ-2 та CD8+-лімфоцитів у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості терапії

Цей цитокін бере участь в процесах проліферації та активації CD8+. У міру зниження кількості CD8+-лімфоцитів та ІЛ-2 збільшувалася кількість хворих, у яких реєструвався негативний результат RNA HCV за допомогою метода ПЛР (див. табл. 4.4).

Можна припустити, що важливу роль в механізмах знищення вірусу грає не лише кількість CD8+-лімфоцитів, а їх функціональна активність (яка індукується ІЛ-2) та здатність цих клітин до продукції IFN- γ (синтез якого значно підвищувався в ході призначеного лікування за результатами проведених досліджень (див. табл. 4.8, рис. 4.27).

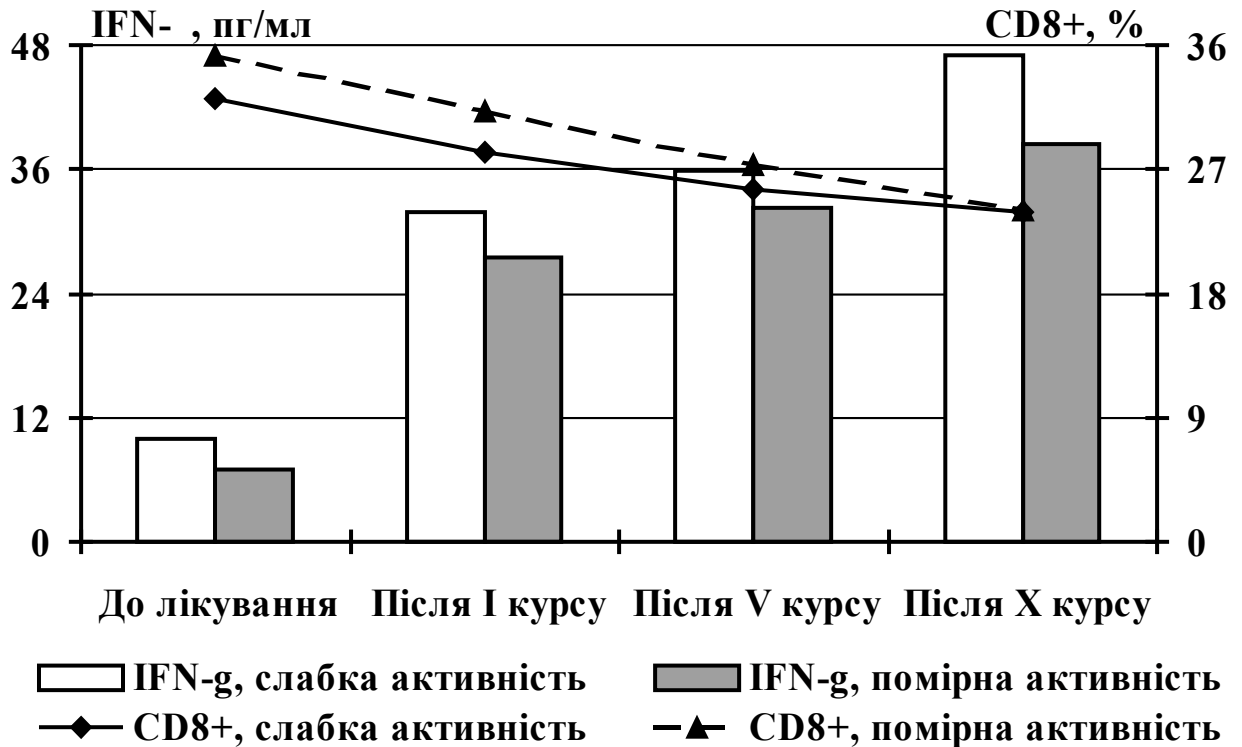


Рис. 4.27. Динаміка продукції IFN- γ та CD8 $^{+}$ -лімфоцитів у хворих дослідної групи в залежності від активності гепатиту та тривалості терапії

Проведення статистичного аналізу показало наявність прямого кореляційного зв'язку між CD8 $^{+}$ -лімфоцитами та IL-2 ($r= 0,523$), сила зв'язку помірна та зворотного кореляційного зв'язку між CD8 $^{+}$ -лімфоцитами та IFN- γ ($r= -0,693$).

Вище наведені дані про динаміку змін з боку Th-лімфоцитів та Ts-лімфоцитів в результаті лікування справили суттєвий вплив на формування показника імунорегуляторного індексу у хворих на ХГС. Імунорегуляторний індекс зростав і в контрольній, і в основній групах обстежених. Але, найбільш виражена різниця (з первинним значенням) зафіксована у хворих, яким призначали комплексне лікування із використанням аміксину ІС. У таких пацієнтів наприкінці лікування спостерігалось підвищення значення CD4/CD8, порівняно з первинним результатом в 1,7 разів при слабо вираженій активності гепатиту та вдвічі при помірно вираженій активності

патологічного процесу в печінці ($p < 0,05$). Якщо значення CD4/CD8 до початку лікування формувалося за рахунок зменшення субпопуляції CD4+ лімфоцитів, то кінцевий показник, обумовлений відновленням кількості Th-лімфоцитів та зменшенням числа Ts-лімфоцитів, що свідчить про стихання активності патологічного процесу.

Однак, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 в основній групі хворих після X курсу терапії був вірогідно менше, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Хоча, і при слабкій, і при помірній активності гепатиту перевищував значення 1,5, що відповідає нормоергічному стану імунної системи. Такий результат вказує на позитивні зміни, які відбувалися за умов використання аміксинотерапії – зменшення активності запального процесу в печінці, яке проявлялося покращенням стану хворих, зникненням ознак інтоксикаційного синдрому, диспепсичних розладів, позитивною динамікою, встановленою при об'єктивному (нормалізація розмірів печінки або печінки та селезінки), біохімічному (зменшення активності амінотрансфераз, тимолової проби, усунення гіпо- та диспротеїнемії), вірусологічному (зникнення RNA HCV) дослідженні, а також зменшенням показника індексу фіброзу за ДЛШ.

Одночасно підйом імунорегуляторного індексу CD4/CD8 відбувався на фоні збільшення кількості хворих на ХГС, у яких показник індексу декомпенсації G-SH/МДА був вище 0,16 (див табл. 4.7, 4.12), що свідчило про наявність стану субкомпенсації або компенсації АОС, розвиток рівноваги в системі ПОЛ/АОС.

В контрольній групі хворих спостерігалось збільшення показника імунорегуляторного індексу CD4 / CD8 в 1,2 разу при слабо вираженій та в 1,3 разу при помірно вираженій активності гепатиту, що дорівнювалося відповідно $1,28 \pm 0,02$ та $1,08 \pm 0,01$. Отримані значення були значно нижче, ніж в основній групі хворих ($p < 0,05$) та у здорових осіб ($p < 0,05$).

Специфічними маркерами НК-клітин в крові людини є CD16+- та CD56+-лімфоцити. Кількість цих субпопуляцій Т-лімфоцитів також набувала певних змін в результаті проведеного лікування. Як видно з таблиці 4.13, первісно знижене число НК-клітин і в контрольній, і в дослідній групах хворих мало тенденцію до його повного відновлення (виключення складав лише показник CD56+-лімфоцитів у хворих з помірною активністю гепатиту, яким призначали лише базисну терапію). Однак, більш суттєві процеси відбувалися в разі використання інтерферогену аміксину ІС.

Таблиця 4.13

**Динаміка кількості CD16+- та CD56+-лімфоцитів
в сироватці крові хворих на ХГС в залежності
від активності гепатиту та засобу терапії (M±m)**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
CD16+, %	19,81 ± 0,52*	15,33 ± 1,48*	21,62 ± 1,45		
10 ⁹ /л	0,31 ± 0,03	0,28 ± 0,01*	0,32 ± 0,02		

Продовж. табл. 4.13

1	2	3	4	5	6
CD56+, %	10,91 ± 0,75		9,63 ± 0,52*		12,53 ± 0,91
10 ⁹ /л	0,17 ± 0,01		0,16 ± 0,01*		0,19 ± 0,01
Після I курсу лікування					
CD16+, %	19,83 ± 0,74	20,08 ± 0,96	16,77 ± 0,43*	17,68 ± 0,37*	
10 ⁹ /л	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,28 ± 0,01*	0,29 ± 0,01	
CD56+, %	11,02 ± 0,53	11,61 ± 0,71	9,58 ± 0,81*	10,97 ± 0,64	
10 ⁹ /л	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	0,18 ± 0,01	
Після V курсу лікування					
CD16+, %	19,87 ± 1,26	20,78 ± 1,09	17,18 ± 0,91*	19,1 ± 0,82	
10 ⁹ /л	0,31 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,28 ± 0,01*	0,3 ± 0,02	
CD56+, %	11,03 ± 0,74	12,34 ± 0,76	9,83 ± 0,59*	11,46 ± 0,97	
10 ⁹ /л	0,17 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	0,18 ± 0,02	
Після X курсу лікування					
CD16+, %	20,05 ± 1,13	20,91 ± 1,74	17,92 ± 1,13	20,14 ± 0,63 **	
10 ⁹ /л	0,31 ± 0,01	0,32 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,31 ± 0,02	
CD56+, %	11,61 ± 0,2	12,42 ± 0,83	10,01 ± 0,62*	12,39 ± 0,51	
10 ⁹ /л	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	0,19 ± 0,01	

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

Привертає до себе увагу той факт, що нормалізація кількості НК-клітин перебігала разом із нормалізацією продукції ІЛ-12, однак за умов різної спрямованості динаміки (див. табл. 4.9, рис. 4.28).

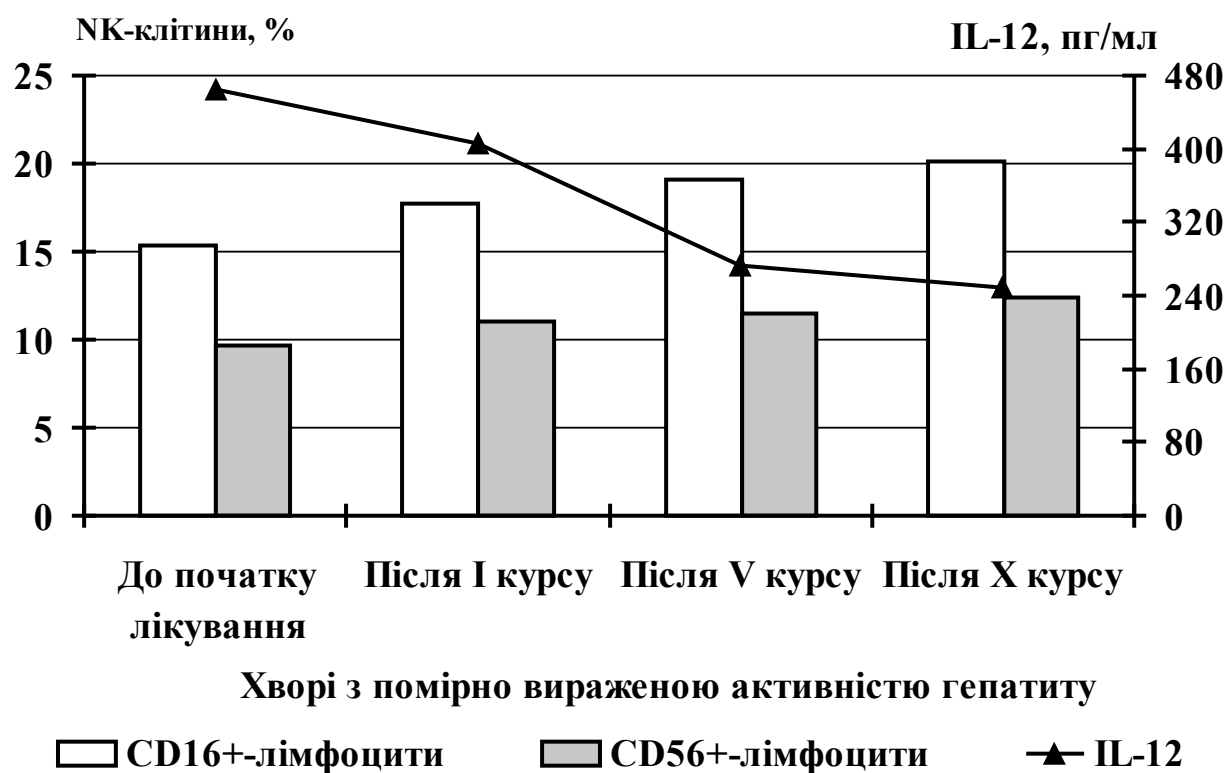
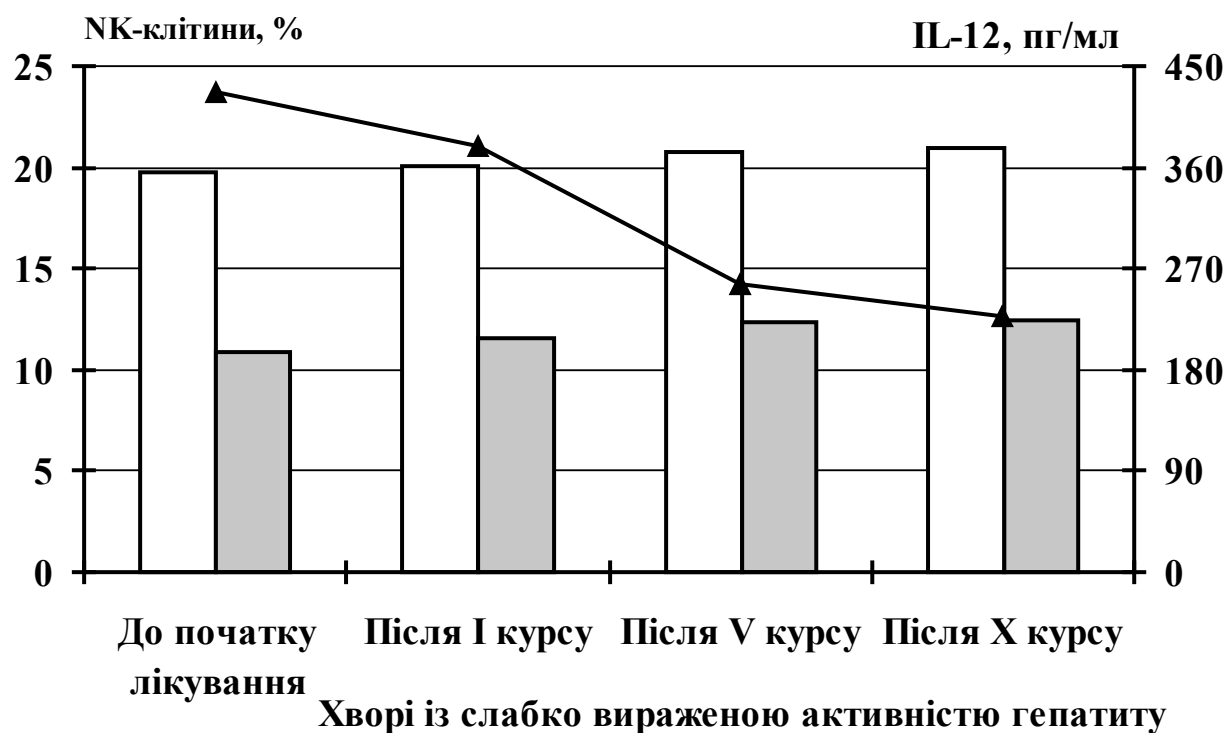


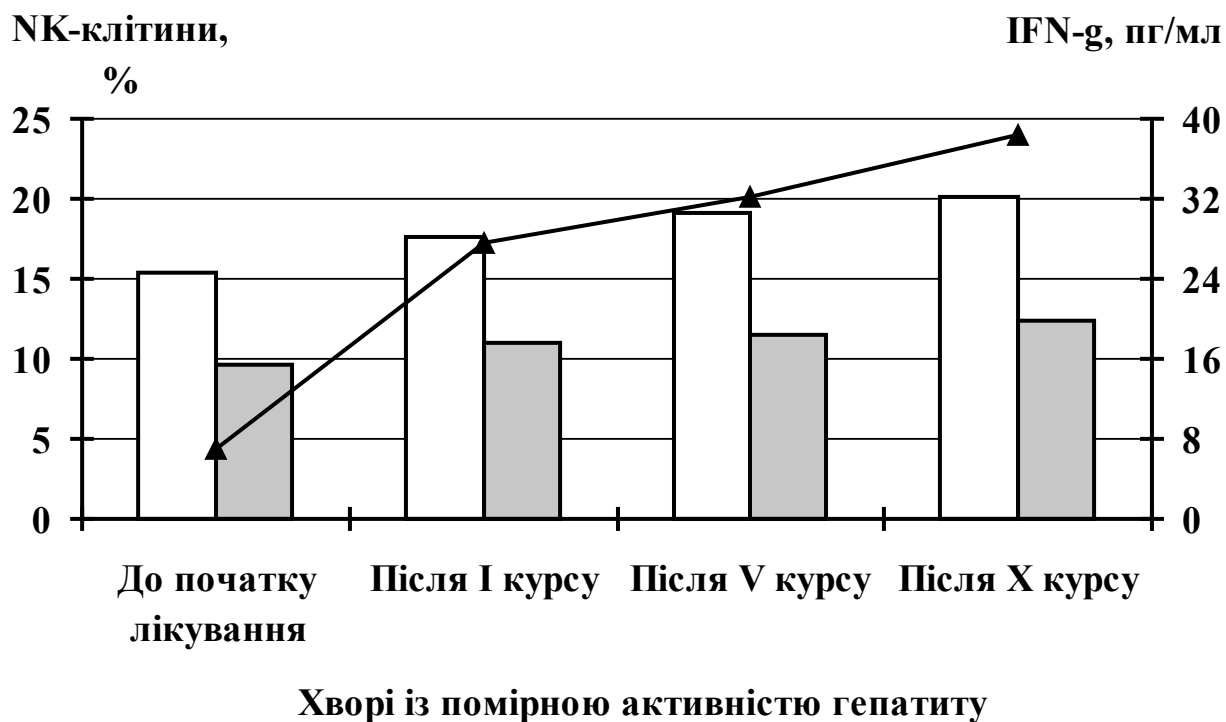
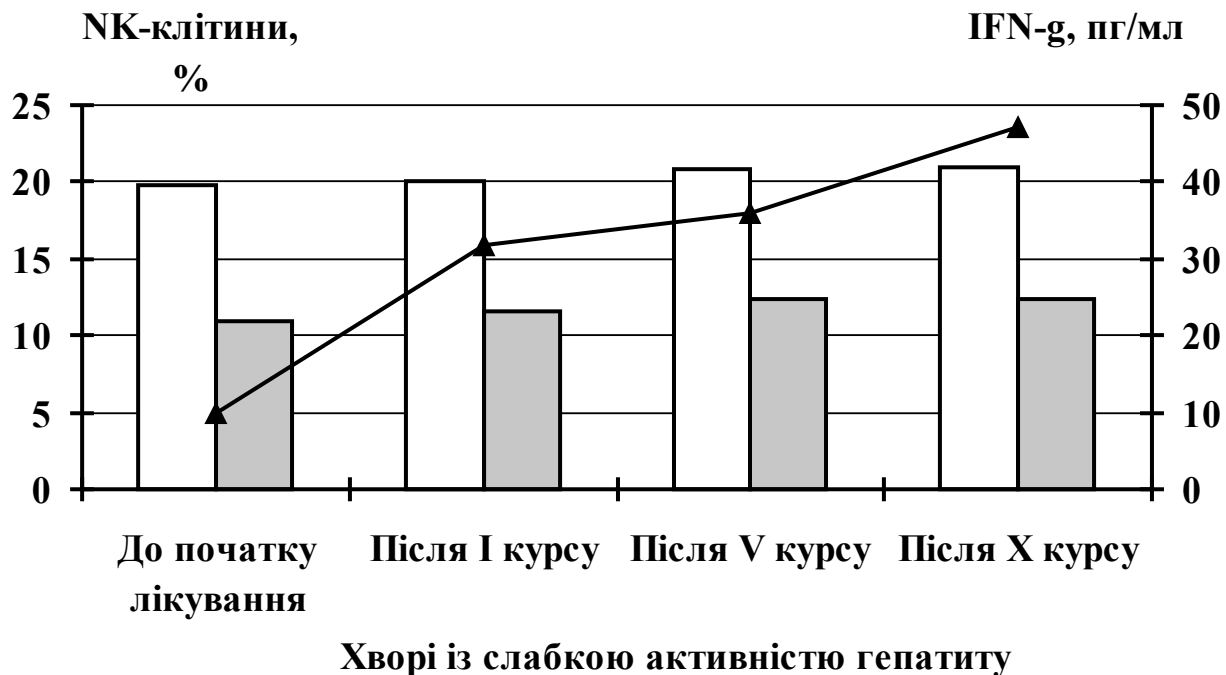
Рис. 4.28. Динаміка продукції CD16+-, CD56+-лімфоцитів та IL-12 у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Від IL-12 CD16⁺- та CD56⁺-лімфоцити отримують стимул до продукції IFN- γ . Проведення статистичної обробки показало наявність зворотного кореляційного зв'язку між продукцією CD16⁺ та IL-12 ($r = -0,733$), CD56⁺ та IL-12 ($r = -0,903$), а також прямого кореляційного зв'язку продукції CD16⁺ та IFN- γ ($r = 0,713$), CD56⁺ та IFN- γ ($r = 0,913$) сила зв'язку в обох випадках розцінена, як виражена.

Однак, за умов використання індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС ініціація синтезу IFN- γ відбувається більш активно, ніж продукція субпопуляції CD16⁺- та CD56⁺-клітин (рис. 4.29), що може бути результатом дії препарату. А в комплексі з адекватною кількістю IL-12 та IL-10 це призводить до формування клітинно-опосередкованої імунної відповіді хворих на ХГС, гальмування процесу фіброзування в печінковій тканині, стихання активності патологічного процесу, клінічному, біохімічному одужанню, покращенню якості життя пацієнтів.

Дані, наведені в таблиці 4.14 свідчать про наявність змін числа CD25⁺-лімфоцитів під час лікування хворих. Однак, при обстеженні пацієнтів із підвищенням активності АлАТ до 3 норм до початку лікування кількість цієї субпопуляції Т-лімфоцитів не мала суттєвої відмінності від показника практично здорових ($p > 0,05$). Також не встановлено значної різниці при проведенні лікування ні в контрольній, ні в основній групах хворих із слабкою активністю гепатиту ($p > 0,05$). У переважної більшості таких хворих груп число CD25⁺-клітин знаходилось в межах фізіологічних величин протягом всього періоду терапії ($p > 0,05$).

В групі хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту відбувалося значне зменшення кількості CD25⁺-лімфоцитів до початку лікування: в 1,4 разу у відсотковому та в 1,3 разу в абсолютному обчислюванні. Тому і динаміка CD25⁺-клітин в сироватці крові таких хворих в процесі лікування була більш вираженою.



□ CD16+-лімфоцити ■ CD56+-лімфоцити ▲ IFN-g

Рис. 4.29. Динаміка кількості CD16+-, CD56+-лімфоцитів та IFN- γ у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Слід відмітити, що результати статистичної обробки, проведені після I курсу лікування показали відсутність вірогідної різниці цього показника в контрольній та основній групах в абсолютному та відносному розрахунку ($p > 0,05$). Через 10 місяців від початку лікування у хворих основної групи середнє значення CD25+-клітин дорівнювало ($17,56 \pm 0,9$) % і $(0,27 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ та знаходилось в межах показника здорових обстежених ($p > 0,05$). В контрольній групі цей показник складав ($14,72 \pm 0,73$) % і $(0,24 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ та був значно нижче, ніж у здорових ($p < 0,05$).

Таблиця 4.14

Динаміка кількості CD25+-, CD20+-лімфоцитів та співвідношення

T/V – лімфоцитів у сироватці крові хворих на ХГС залежно

від активності гепатиту та засобу терапії ($M \pm m$)

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту		Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту		Здорові люди (n=50)
	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	базисна терапія (n=30)	базисна терапія + аміксин ІС (n=30)	
Показники	2	3	4	5	6
До початку лікування					
CD25+, % 10 ⁹ /л	$16,72 \pm 1,13$		$13,88 \pm 1,71^*$		$19,33 \pm 1,65$
	$0,26 \pm 0,01$		$0,23 \pm 0,01^*$		$0,29 \pm 0,02$
CD20+, % 10 ⁹ /л	$28,34 \pm 1,51^*$		$30,46 \pm 1,27^*$		$18,46 \pm 1,33$
	$0,44 \pm 0,02^*$		$0,51 \pm 0,03^*$		$0,28 \pm 0,01$
T / V - лімфоцити	$1,76 \pm 0,09^*$		$1,36 \pm 0,05$		$3,88 \pm 0,07$
Після I курсу лікування					
CD25+, % 10 ⁹ /л	$16,76 \pm 1,02$	$17,53 \pm 0,47$	$14,37 \pm 0,45^*$	$15,24 \pm 0,27^*$	
	$0,26 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,25 \pm 0,01^*$	

Продовж. табл. 4.14

1	2	3	4	5	6
CD20+, %	26,92 ± 1,73*	23,45 ± 1,41*	28,14 ± 1,68*	25,44 ± 1,32*	
10 ⁹ /л	0,42 ± 0,01*	0,36 ± 0,01*	0,47 ± 0,02*	0,42 ± 0,01*	
T/B - лімфоцити	1,9 ± 0,04*	2,28 ± 0,04*	1,55 ± 0,06*	1,87 ± 0,03*	
Після V курсу лікування					
CD25+, %	17,31 ± 0,69	17,68 ± 0,38	14,72 ± 0,731*	17,56 ± 0,9	
10 ⁹ /л	0,27 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,24 ± 0,01*	0,27 ± 0,01	
CD20+, %	24,64 ± 1,41*	20,72 ± 1,58	26,99 ± 0,51*	21,85 ± 1,84*	
10 ⁹ /л	0,38 ± 0,02*	0,31 ± 0,02	0,44 ± 0,01*	0,34 ± 0,02*	
T / B - лімфоцити	2,16 ± 0,05*	3,27 ± 0,03*	1,75 ± 0,02*	2,72 ± 0,02*	
Після X курсу лікування					
CD25+, %	17,42 ± 0,35	18,3 ± 0,57	15,62 ± 1,29*	18,18 ± 0,86	
10 ⁹ /л	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01	0,25 ± 0,01*	0,28 ± 0,02	
CD20+, %	23,87 ± 0,96*	19,01 ± 0,84	24,38 ± 0,24*	19,59 ± 1,35	
10 ⁹ /л	0,37 ± 0,01*	0,29 ± 0,02	0,39 ± 0,01*	0,31 ± 0,01	
T / B - лімфоцити	2,41 ± 0,04*	3,68 ± 0,07*	2,1 ± 0,03*	3,46 ± 0,05*	

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

Після X курсу терапії кількість CD25+-лімфоцитів у хворих, які отримували інтерфероноген аміксин ІС була також вище, ніж у хворих, яким призначали загальноприйнятну базисну терапію (p<0,05). В контрольній групі обстежених з помірно вираженою активністю гепатиту кількість субпопуляцій CD25+-лімфоцитів була в 1,2 разу у відсотковому та в абсолютному значенні менше, ніж у здорових людей (p<0,05).

CD25⁺-лімфоцити несуть на своїй поверхні рецептори для ІЛ-2. Тому зниження продукції цього цитокіну в ході лікування можна пояснити з одного боку зменшенням вмісту ІЛ-1 β , який сприяє синтезу ІЛ-2; а з іншого боку – зростанням кількості клітин (CD25⁺) з поверхневими рецепторами яких зв'язується ІЛ-2 (рис. 4.30). Тобто, призначення аміксіну ІС призводило до адекватної виробітки ІЛ-2 та нормалізації субпопуляції Т-лімфоцитів з рецепторами для цього цитокіну, а разом з іншими суттєвими змінами (активація синтезу ІFN- γ , відновлення кількості ІЛ-12, зменшення продукції ІЛ-10, нормалізація числа CD4⁺-лімфоцитів та НК-клітин) сприяє розвитку відповідної клітинної реакції імунної системи хворих на втручання HCV.

Включення до комплексу лікувальних заходів аміксіну ІС призводило до зменшення кількості В-лімфоцитів як у відсотковому, так і в абсолютному значенні (див. табл. 4.14). Поступове зниження числа CD20⁺-лімфоцитів відбувалося у міру збільшення курсів терапії. Так, у хворих основної групи із слабо вираженою активністю гепатиту кратність зменшення CD20⁺ після першого місяця лікування складала 1,2 у відсотковому та абсолютному розрахунку. Закінчення лікування характеризувалося наступними показниками числа В-лімфоцитів у хворих з первинним підвищенням активності АлаТ в 0-3 рази – $(19,01 \pm 0,84) \%$, та $(0,29 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$, що було в 1,5 разу нижче, ніж до лікування. Такі результати не мали вірогідної відмінності від фізіологічних величин ($p > 0,05$). Динаміка зниження кількості CD20⁺-лімфоцитів в групі хворих з первинним підвищенням активності АлаТ в 3-10 разів була більш вираженою: остаточний результат дорівнювався $(19,59 \pm 1,35) \%$ та $(0,31 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$, що було відповідно в 1,5 та 1,7 разу нижче, ніж початкові дані. При співставленні означені цифри не відрізнялися від фізіологічних результатів ($p > 0,05$).

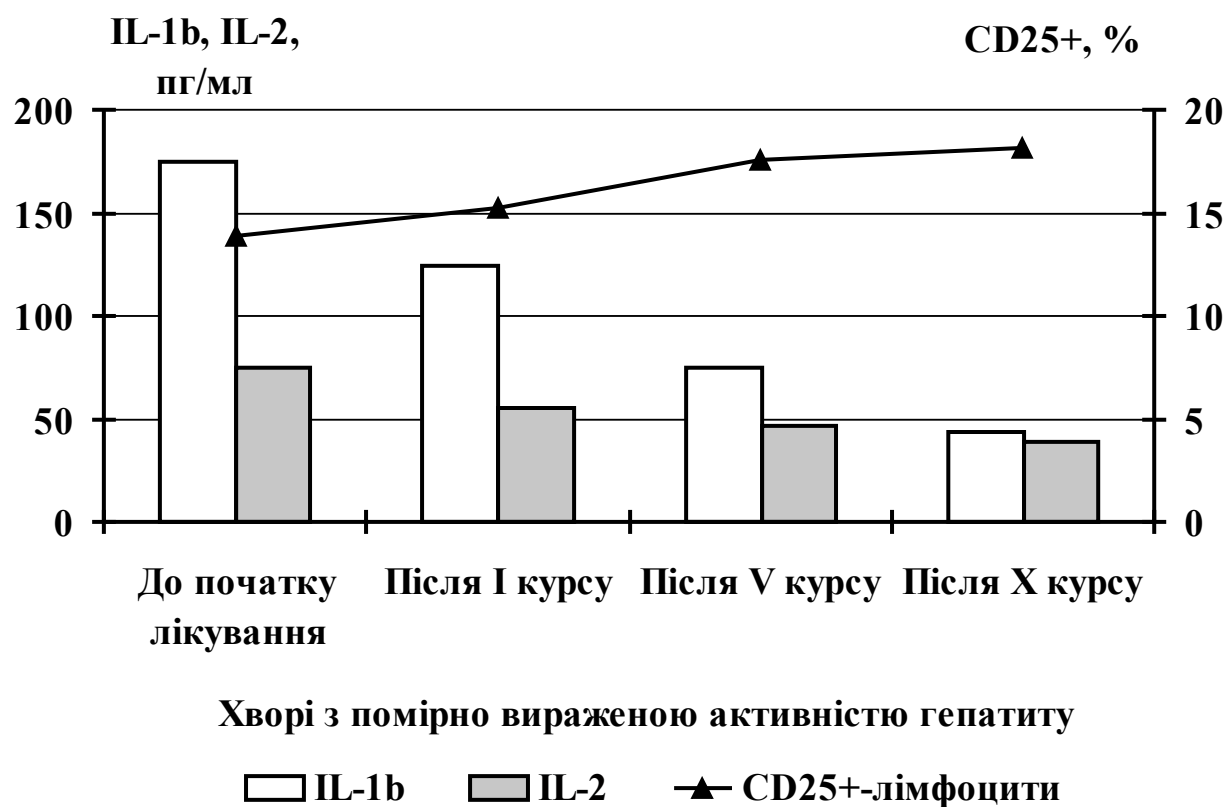
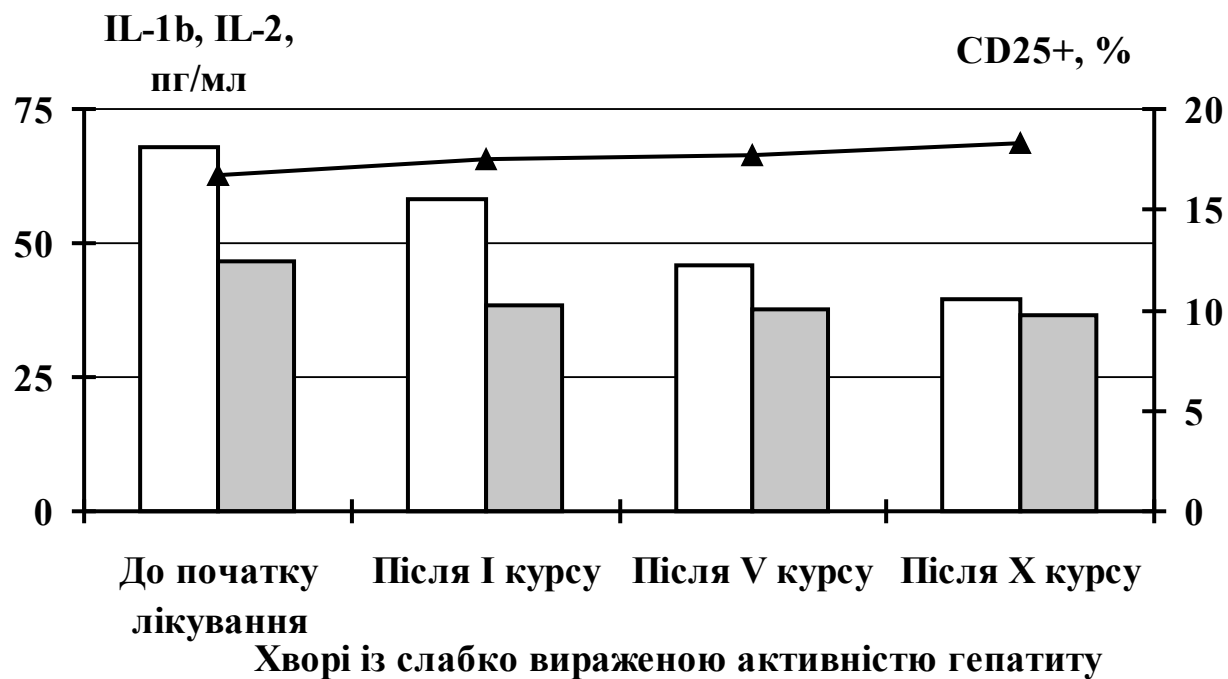


Рис. 4.30. Динаміка кількості CD25+-лімфоцитів, IL-1 β та IL-2 у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

В контрольній групі хворих на ХГС також відбувалося зменшення кількості CD20+-лімфоцитів. Але проведення статистичного аналізу показало значно менший ступінь виразності таких змін, ніж в основній групі хворих. Протягом всього періоду лікування отримані результати вірогідно відрізнялися від показників здорових осіб ($p < 0,05$). Після X курсу лікування зафіксовані наступні дані: в групі із слабкою активністю гепатиту – $(23,87 \pm 0,96) \%$ та $(0,37 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ (в 1,3 разу вище фізіологічних показників, $p < 0,05$); в групі з помірною активністю гепатиту – $(24,38 \pm 1,24) \%$ та $(0,39 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ (в 1,3 разу у відсотковому та в 1,4 разу в абсолютному розрахунку вище фізіологічних показників, $p < 0,05$).

Слід відмітити, що відновлення кількості CD20+-лімфоцитів в сироватці крові хворих, в терапію яких включали аміксин ІС супроводжувалося скороченням тривалості диспепсичних, астено-вегетативних синдромів, ранішньою нормалізацією розмірів печінки та селезінки, при проведенні біохімічного дослідження крові у таких хворих реєстрували скоріше зниження активності АлАТ, перехід пацієнтів з групи помірного фіброзу до групи з ознаками слабого фіброзу за ДЛШ. Тобто, зменшення числа В-лімфоцитів відбувалося разом із зменшенням активності патологічного процесу в печінці хворих.

Вище описані зміни з боку загальної популяції Т-лімфоцитів (див. табл. 4.11) та В-лімфоцитів (див. табл. 4.14) мали різноспрямовану динаміку (рис. 4.31) та суттєво відобразилися на співвідношенні Т/В – лімфоцитів.

Як видно з таблиці 4.14, у всіх обстежених спостерігалось поступове підвищення значення цього співвідношення, яке залежало від засобу та тривалості призначеної терапії. Після закінчення лікування показник співвідношення Т/В – лімфоцитів в усіх групах спостереження був менше, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Однак, у хворих, які лікувалися аміксином ІС наближався до фізіологічного значення. Якщо, при первинному

обстеженні недостатність показника Т/В – лімфоцитів формувалася за рахунок зниження субпопуляції CD3+-лімфоцитів та підвищення субпопуляції CD20+-лімфоцитів, то тенденція до нормалізації цього співвідношення характеризувалася збільшенням кількості CD3+ та зменшенням кількості CD20+.

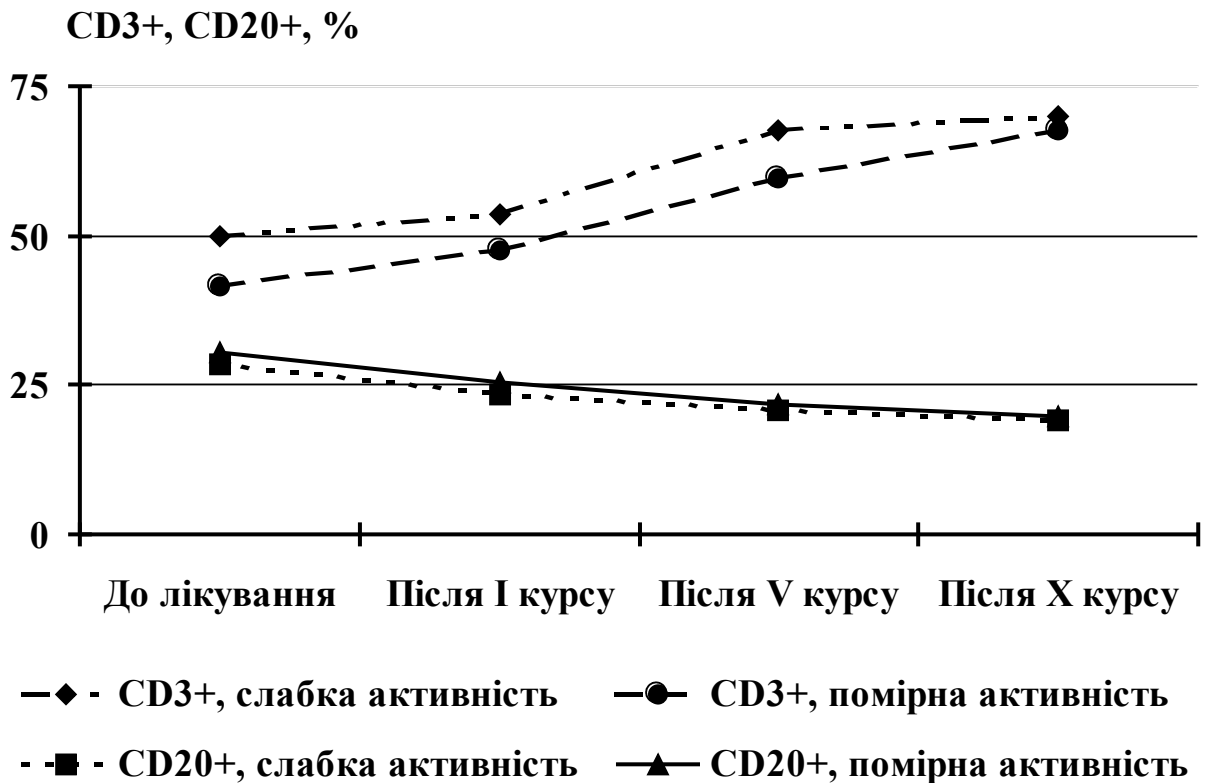


Рис. 4.31. Динаміка продукції CD3+ та CD20+-лімфоцитів у хворих основної групи залежно від активності гепатиту та тривалості лікування

Таким чином, використання індуктора ендogenous IFN аміксину ІС в комплексній терапії хворих на ХГС із слабкою та помірною активністю гепатиту сприяло відновленню Т-клітинної ланки (CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD56+-лімфоцитів) імунітету. Однак, різні субпопуляції лімфоцитів набували різної динаміки: відбувалося збільшення числа CD3+-, CD4+-, CD16+-та CD56+-лімфоцитів при одночасному зменшенні CD8+- та CD20+-лімфоцитів. Означені зміни характеризували усунення недостатності

клітинної ланки імунної відповіді у хворих на ХГС завдяки проведенню аміксинотерапії, що позитивно відображалося на перебігу хвороби.

Наведені дані про проведення комплексного лікування хворих на ХГС дозволяють зробити висновок, що призначення аміксину ІС сприяє покращенню самопочуття хворих, скороченню тривалості інтоксикаційного, диспепсичного синдромів. Використання інтерферогену призводить до зниження інтенсивності процесів ВРО ліпідів, відновлення функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи, за рахунок чого відбувається належний захист біомембран гепатоцитів. Також аміксин ІС справляє імуномодуючий вплив, що на фоні означених змін призводить до відновлення та активації інтерферогенезу, усуненню дисбалансу в цитокіновій мережі, стабілізації співвідношення Th1 / Th2 – лімфоцитів, Т / В – лімфоцитів що сприяє розвитку збалансованої імунної реакції організму хворих у відповідь на присутність HCV. Клінічно такі зміни проявляються покращенням самопочуття хворих, нормалізацією активності АлАТ, припиненням подальшого розвитку процесу фіброзоутворення в печінковій тканині (або спостерігається зворотний його розвиток).

Таким чином, використання індуктора ендogenous інтерферону аміксину ІС в комплексній терапії хворих на ХГС є ефективним, доцільним та патогенетично обґрунтованим.

РОЗДІЛ 5
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
МОНОТЕРАПІЇ АМІКСИНОМ ІС ТА КОМБІНОВАНОЇ
ТЕРАПІЇ АМІКСИНОМ ІС І ВЕРО-РИБАВІРИНОМ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Нині основними задачами противірусної терапії ХГС являються:

- зникнення RNA HCV з сироватки крові та тканини печінки;
- нормалізація активності амінотрансфераз;
- зменшення / завершення запальних змін в печінці;
- зменшення фіброзу;
- зникнення клінічної симптоматики.

З метою підвищення ефективності лікування 60 хворим на ХГС (30 хворих із слабкою та 30 хворих з помірною активністю гепатиту) призначали препарат веро-рибавірин (виробник ЗАТ “ВЕРО-ФАРМ”, Росія), реєстраційне посвідчення № UA/1276/01/01 від 10.06.2004 р.)

Веро-рибавірин є аналогом гуанозину, який здатний інгібувати *in vitro* реплікацію вірусів, що містять RNA або DNA. Схематично механізм дії рибавірину представлено на рис. 5.1.

Веро-рибавірин швидко проникає в клітини, включається у внутрішньоклітинний процес фосфорілювання нуклеотидів, блокує реплікацію чутливих вірусів. Слід відмітити, що рибавірин самостійно не впливає на синтез інтерферонів та підвищення противірусної внутрішньоклітинної активності. При ХГС механізм дії рибавірину повністю не ясний. Припущено, що рибавірин здатний індукувати процес переходу Th2-лімфоцитів у Th1-лімфоцити, інгібувати фермент

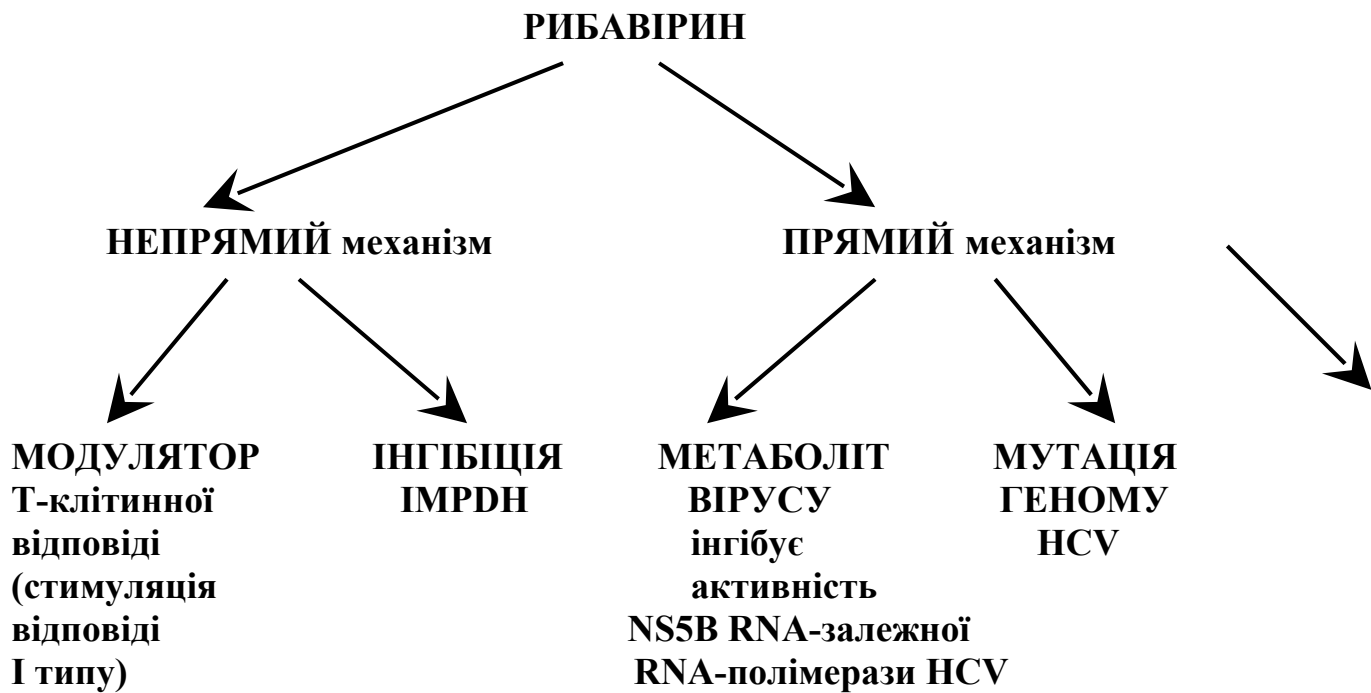


Рис. 5.1. Механізм дії рибавіріну

інозинмонофосфатдегідрогеназу (IMPDH), редукувати пули гуанозинмонофосфату та гуанозинтрифосфату; може виступати в якості RNA-мутагену, тобто, сприяти розвитку мутацій в геномі HCV, індукувати продукцію дефектних часток вірусу.

Веро-рибавірин призначали, керуючись інструкцією виробника, по 1000 мг (якщо маса тіла хворого була менше 75 кг) або по 1200 мг (якщо маса тіла хворого була понад 75 кг) на добу. Денну дозу препарату приймали в два прийоми: 2 або 3 капсули вранці та 3 капсули ввечері. Тривалість лікування складала 12 місяців.

Протипоказаннями до призначення веро-рибавіріну були:

- аутоімунний гепатит, тяжкі захворювання серцево-судинної системи, нирок (в тому числі, ниркова недостатність) та інші тяжкі хронічні захворювання;
- гемоглобінопатії;

- психічні захворювання в анамнезі;
- надниркова недостатність;
- захворювання щитоподібної залози;
- вагітність.

Слід відмітити, що до груп спостереження пацієнтів з означеними хворобами не включали.

Під час використання веро-рибавіріну можуть виникати наступні побічні реакції:

- гемолітична анемія: прогнозується (частіше виникає к 4 тижню лікування), є зворотною та не потребує специфічного лікування (нормалізація гемоглобіну відбувається за умов тимчасового зниження дози препарату);

- зворотне порушення функції щитоподібної залози спостерігається у 3% хворих, які до цього не мали подібних порушень;

- психічні розлади можуть виникати у 3,6 % хворих.

У всіх хворих до початку терапії веро-рибавірином, поряд із загальноприйнятими біохімічними дослідженнями сироватки крові (концентрація загального білірубіну та його фракцій, загального білка та його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, тимолової проби) визначали концентрацію гормонів щитоподібної залози: T_3 , T_4 та ТТГ. На підставі отриманих результатів приймали рішення про можливість використання веро-рибавіріну.

Контрольні дослідження загального аналізу крові та біохімічних показників проводили двічі в перший місяць лікування, потім – щомісячно. Наявність RNA HCV визначали за допомогою ПЛР в кінці 1, 3, 6 та 12 місяців лікування. Визначення концентрації T_3 , T_4 та ТТГ здійснювали 1 раз на 3 місяці.

Всім хворим також призначали індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС по 0,125 мг 1 раз на день, 2 дні підряд на тиждень. Курс лікування складав 5 тижнів. Тривалість аміксинотерапії – 20 місяців, з місячною перервою між курсами.

Співставлення результатів комбінованої терапії аміксином ІС та веро-рибавірином проводили з отриманими результатами монотерапії аміксином ІС. Оцінку ефективності лікування здійснювали згідно наступних критеріїв: клінічний статус, нормалізація активності АлАТ та кліренс RNA HCV.

Обидві групи хворих були ідентичними за віком, статтю, результатами лабораторного дослідження, можливою тривалістю інфекційного процесу.

В таблиці 5.1 представлені найбільш часті скарги хворих на ХГС до призначення лікування та в різні його періоди. При первинному обстеженні більшість хворих відмічали швидку стомлюваність, загальну слабкість, зниження працездатності, різноманітні диспепсичні розлади, артралгію, відчуття тяжкості в правому підребер'ї.

Таблиця 5.1

**Порівняльна оцінка динаміки основних скарг хворих на ХГС
залежно від активності гепатиту та засобу терапії**

Група спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)		базисна терапія + аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
Скарги хворих	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
Загальна слабкість	24	80,0 ± 0,8	24	80,0 ± 0,8	26	86,67 ± 0,87	26	86,67 ± 0,87
Диспепсичні явища	23	76,67 ± 0,77	23	76,67 ± 0,77	28	93,33 ± 0,93	30	100
Емоційна лабільність	15	50,0 ± 0,5	14	46,67 ± 0,47	17	56,67 ± 0,57	20	66,67 ± 0,67
Тяжкість в правому підребер'ї	15	50,0 ± 0,5	15	50,0 ± 0,5	18	60,0 ± 0,6	18	60,0 ± 0,6
Біль в суглобах	9	30,0 ± 0,3	10	33,33 ± 0,33	14	46,67 ± 0,47	14	46,67 ± 0,47

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Через 1 місяць лікування								
Загальна слабкість	7	23,33± 0,23	6	20,0 ± 0,2	9	30,0 ± 0,3	10	33,33 ± 0,33
Диспепсичні явища	8	26,67± 0,27	8	26,67 ± 0,27	8	26,67 ± 0,27	9	30,0 ± 0,3
Емоційна лабільність	3	10,0 ± 0,1	4	13,33 ± 0,13	5	16,67 ± 0,17	8	26,67 ± 0,27
Тяжкість в правому підребер'ї	4	13,33± 0,13	3	10,0 ± 0,1	5	16,67 ± 0,17	4	13,33 ± 0,13
Біль в суглобах	2	6,67 ± 0,67	3	10,0 ± 0,1	4	13,33 ± 0,13	5	16,67 ± 0,17
Через 3 місяці лікування								
Загальна слабкість	4	13,33 ± 0,13	3	10,0 ± 0,1	6	20,0 ± 0,2	7	23,33± 0,23
Диспепсичні явища	4	13,33 ± 0,13	3	10,0 ± 0,1	5	16,67 ± 0,17	5	16,67 ± 0,17
Емоційна лабільність	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1	4	13,33 ± 0,13
Тяжкість в правому підребер'ї	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
Біль в суглобах	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07
Через 6 місяців лікування								
Загальна слабкість	3	10,0 ± 0,1	1	3,33 ± 0,03	4	13,33 ± 0,13	3	10,0 ± 0,1
Диспепсичні явища	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	3	10,0 ± 0,1	2	6,67 ± 0,07
Емоційна лабільність	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1
Тяжкість в правому підребер'ї	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03
Біль в суглобах	1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Через 12 місяців лікування								
Загальна слабкість	2	6,67 ± 0,67	0		3	10,0 ± 0,1	2	6,67 ± 0,07
Диспепсичні явища	1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
Емоційна лабільність	0		2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
Тяжкість в правому підребер'ї	0		0		0		1	3,33 ± 0,03
Біль в суглобах	1	3,33 ± 0,03	0		1	3,33 ± 0,03	1	3,33 ± 0,03

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

При порівнянні клінічних показників у динаміці лікування хворих на ХГС (див табл. 5.1) встановлено, що включення аміксину ІС та верорибавіріну до комплексної терапії сприяло покращенню самопочуття хворих, зникненню основних жалоб пацієнтів. Слід відмітити, що 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, під впливом лікування відбувалося припинення загальної слабкості, нормалізувався апетит, хворі відмічали відновлення працездатності та зникнення відчуття тяжкості в правому підребер'ї. Після І місяця лікування скарги на слабкість, зниження апетиту, нудоту, тяжкість в правому підребер'ї пред'являли 25 (47 %) хворих, які використовували комбіновану терапію та 26 (43,3 %) хворих, яким призначали аміксин ІС, після 3 місяців – 19 (31,7 %) і 21 (35 %) хворих, після 6 місяців – 16 (26,7 %) і 18 (30 %) хворих, після 12 місяців лікування – 10 (16,7 %) і 11 (18,3 %) хворих.

Протягом 6 місяців терапії у більшій кількості хворих (12 (20 %) хворих після 1 місяця лікування, 7 (11,7 %) після 3 місяця лікування та 5

(8,3 %) після 6 місяця лікування), яким призначали комбінацію аміксину ІС та веро-рибавіріну спостерігали емоційну лабільність. Таке явище може бути пов'язаним з побічною дією веро-рибавіріну. Слід відмітити, що у таких хворих дозу препарату не знижали, так як поступово відбулося стихання означеної жалоби.

Дані, наведені в таблиці 5.2. свідчать про те, що одночасне призначення аміксину ІС та веро-рибавіріну призводило до більш швидкого та більш вираженого зниження активності АлАТ, ніж призначення лише індуктора ендogenousного інтерферону аміксину ІС. Так, через 1 місяць лікування нормалізація активності цього ферменту спостерігалася сумарно у 14 (23,3 %) хворих (9 чоловік із слабо вираженою та 5 чоловік з помірно вираженою активністю гепатиту), яким проводили аміксинотерапію та у 18 (30 %) хворих (відповідно 10 та 8 чоловік) за умов використання комбінованої терапії. Через 3 місяці лікування відновлення активності АлАТ спостерігалася у 22 (36,7 %) хворих, які використовували монотерапію та у 25 (41,7 %) хворих, які використовували комбіновану терапію; через 6 місяців – у 30 (50 %) та 34 (56 %) хворих відповідно; через 12 місяців – відповідно у 39 (65 %) та 45 (75 %) хворих. Також встановлено більш інтенсивне зниження активності АлАТ. При дослідженні сироватки крові хворих з первинним підвищенням активності цього ферменту до 10 норм встановлено, що після 1 місяця лікування активація АлАТ до 3 норм встановлена у 19 (63,3 %) хворих, яким призначали аміксин ІС та у 17 (56,7 %) хворих, яким призначали аміксин ІС + веро-рибавірін; через 3 місяці – відповідно у 17 (56,7 %) та 16 (53,3 %) хворих; через 6 місяців – відповідно у 15 (50 %) та 13 (43,3 %) хворих; через 12 місяців – відповідно у 12 (40 %) та 10 (33,3 %) хворих.

Таблиця 5.2

Порівняльна оцінка динаміки основних лабораторних

**показників хворих на ХГС залежно від
активності гепатиту та засобу терапії**

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)		аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
Лабораторні показники	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
<i>Гіпербілірубінемія</i>	9	30,0 ± 0,30	10	33,33 ± 0,33	14	46,67 ± 0,47	14	46,67 ± 0,47
Активація АлАТ до 3 норм	30	100	30	100	0		0	
Активація АлАТ до 10 норм	0		0		30	100	30	100
Підвищення тимолової проби	28	93,33 ± 0,33	28	93,33 ± 0,93	30	100	29	96,67 ± 0,97
Через 1 місяць лікування								
<i>Гіпербілірубінемія</i>	0		0		0		0	
Нормальна активність АлАТ	9	30,0 ± 0,3	10	33,33 ± 0,33	5	16,67 ± 0,17	8	26,67 ± 0,27
Активація АлАТ до 3 норм	21	70,0 ± 0,7	20	66,67 ± 0,67	19	63,33 ± 0,63	17	56,67 ± 0,57
Активація АлАТ до 10 норм	0		0		6	20,0 ± 0,2	5	16,67 ± 0,17
Підвищення тимолової проби	23	76,67 ± 0,77	20	66,67 ± 0,67	25	83,33 ± 0,83	22	73,33 ± 0,73
Через 3 місяці лікування								
Нормальна активність АлАТ	14	46,67 ± 0,47	16	53,33 ± 0,53	8	26,67 ± 0,27	9	30,0 ± 0,3

Продовж. табл. 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Активация АлАТ до 3 норм	16	53,33 ± 0,53	14	46,67 ± 0,47	17	56,67 ± 0,57	16	53,33 ± 0,53
Активация АлАТ до 10 норм	0		0		5	16,67 ± 0,17	3	10,0 ± 0,1
Підвищення тимолової проби	21	70,0 ± 0,7	19	63,33 ± 0,63	23	76,67 ± 0,77	21	70,0 ± 0,7
Через 6 місяців лікування								
Нормальна активність АлАТ	18	60,0 ± 0,6	19	63,33 ± 0,63	12	40,0 ± 0,4	15	50,0 ± 0,5
Активация АлАТ до 3 норм	12	40,0 ± 0,4	11	36,67 ± 0,37	15	50,0 ± 0,5	13	43,33 ± 0,43
Активация АлАТ до 10 норм	0		0		3	10,0 ± 0,1	2	6,67 ± 0,07
Підвищення тимолової проби	19	63,33 ± 0,63	16	53,33 ± 0,53	20	66,67 ± 0,67	18	60,0 ± 0,6
Через 12 місяців лікування								
Нормальна активність АлАТ	23	76,67 ± 0,77	26	86,67 ± 0,87	16	53,33 ± 0,53	19	63,33 ± 0,63
Активация АлАТ до 3 норм	7	23,33 ± 0,23	4	13,33 ± 0,13	12	40,0 ± 0,4	10	33,33 ± 0,33
Активация АлАТ до 10 норм	0		0		2	6,67 ± 0,07	1	3,33 ± 0,03
Підвищення тимолової проби	14	46,67 ± 0,47	11	36,67 ± 0,37	16	53,33 ± 0,53	14	46,67 ± 0,47

Примітка. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Призначення як аміксину ІС, так і комбінації аміксин ІС + веро-рибавірин позитивно впливало на показник тимолової проби (див. табл. 5.2). Але, застосування комбінації препаратів сприяло більш швидкій нормалізації цього біохімічного тесту. Через 12 місяців від початку лікування підвищення тимолової проби зафіксовано у 30 (60 %) хворих, які використовували монотерапію та у 25 (41,7 %) пацієнтів, які застосовували комбіновану терапію.

Отже, включення до лікувальних заходів хворих на ХГС комбінації аміксину ІС та веро-рибавірину сприяє скорішому зниженню активності

АлАТ та зменшенню показника тимолової проби в порівнянні з терапією аміксином ІС.

Позитивна динаміка клінічних прояв та біохімічних показників, відмічена у хворих на ХГС протягом лікування з використанням індуктора ендogenous інтерферону та синтетичного аналога нуклеозидів супроводжувалася також покращенням даних, отриманих під час об'єктивного дослідження хворих. У таких обстежених відмічали поступову нормалізацію розмірів печінки або печінки та селезінки, зникнення болісності при пальпації, зменшення та поступове зникнення здуття живота. Результати об'єктивного обстеження підтверджувалися результатами УЗД органів черевної порожнини.

Проведеними дослідженнями не встановлено значних відмінностей результатів комбінованої терапії від результатів монотерапії при визначенні індексу фіброзу за ДЛШ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняльна оцінка динаміки індексу фіброзу за ДЛШ у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та засобу терапії

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)		аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірин (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
Індекс фіброзу за ДЛШ	2	3	4	5	6	7	8	9
1								
До початку лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	16	53,33 ± 0,53	15	50,0 ± 0,5	11	36,67 ± 0,37	11	36,67 ± 0,37

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4 – 6 (помірний фіброз)	13	43,33 ± 0,43	13	43,33 ± 0,43	16	53,33 ± 0,53	16	53,33 ± 0,53
7 і більше (цироз)	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1
Через 1 місяць лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	19	63,33 ± 6,33	20	66,67 ± 0,67	13	43,33 ± 0,43	15	50,0 ± 0,5
4 – 6 (помірний фіброз)	10	33,33 ± 0,33	8	26,67 ± 0,27	14	46,67 ± 0,47	12	40,0 ± 0,4
7 і більше (цироз)	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1
Через 3 місяці лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	21	70,0 ± 0,7	21	70,0 ± 0,7	16	53,33 ± 0,53	17	56,67 ± 0,57
4 – 6 (помірний фіброз)	8	26,67 ± 0,27	7	23,33 ± 0,23	11	36,67 ± 0,37	10	33,33 ± 0,33
7 і більше (цироз)	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	3	10,0 ± 0,1	3	10,0 ± 0,1
Через 6 місяців лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	22	73,33 ± 0,73	21	70,0 ± 0,7	4	13,33 ± 0,13	19	63,33 ± 0,63
4 – 6 (помірний фіброз)	7	23,33 ± 0,23	7	23,33 ± 0,23	11	36,67 ± 0,37	9	30,0 ± 0,3
7 і більше (цироз)	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07
Через 12 місяців лікування								
0 – 3 (слабкий фіброз)	23	76,67 ± 0,77	23	76,67 ± 0,77	19	63,33 ± 0,63	20	66,67 ± 0,67
4 – 6 (помірний фіброз)	6	20,0 ± 0,2	5	16,67 ± 0,17	9	30,0 ± 0,3	8	26,67 ± 0,27
7 і більше (цироз)	1	3,33 ± 0,03	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07	2	6,67 ± 0,07

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

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).

Одним з основних показників ефективності терапії хворих на ХГС є ерадикація HCV. В ході проведених досліджень вивчали вплив комбінованої терапії із застосуванням індуктора ендogenous IFN аміксину ІС та синтетичного аналогу нуклеозидів веро-рибавіріну на елімінацію HCV з організму хворих. Отримані дані представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Порівняльна оцінка динаміки наявності RNA HCV у хворих на ХГС залежно від активності гепатиту та засобу терапії

Групи спостереження	Хворі із слабо вираженою активністю гепатиту				Хворі з помірно вираженою активністю гепатиту			
	аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірін (n=30)		аміксин ІС (n=30)		аміксин ІС + веро-рибавірін (n=30)	
	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %	Абс.	Р, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
До початку лікування								
RNA HCV +	30	100	30	100	30	100	30	100
Через 1 місяць лікування								
RNA HCV +	30	100	30	100	30	100	30	100
RNA HCV -	0		0		0		0	
Через 3 місяці лікування								
RNA HCV +	27	90,0 ± 0,9	16	53,33 ± 0,53	28	93,33 ± 0,93	19	63,33 ± 0,63
RNA HCV -	3	10,0 ± 0,1	14	46,67 ± 0,47	2	6,67 ± 0,07	11	36,67 ± 0,37
Через 6 місяців лікування								
RNA HCV +	24	80,0 ± 0,8	14	46,67 ± 0,47	27	90,0 ± 0,9	15	50,0 ± 0,5

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
RNA HCV -	6	20,0 ± 0,2	16	53,33 ± 0,53	3	10,0 ± 0,1	15	50,0 ± 0,5
Через 12 місяців лікування								
RNA HCV +	26	86,67 ± 0,87	10	33,33 ± 0,33	27	90,0 ± 0,9	12	40,0 ± 0,4
RNA HCV -	4	13,33 ± 0,13	20	66,67 ± 0,67	3	10,0 ± 0,1	18	60,0 ± 0,6

П р и м і т к а. Р – частка альтернативної ознаки у генеральній сукупності, розрахована за коефіцієнтом довіри 3,0, з вірогідністю 0,9973.

Слід відмітити, що використання означеної комбінації препаратів з різним механізмом дії призводило до зникнення HCV з сироватки крові хворих після 3 місяців лікування – відповіли на терапію 25 (41,7 %) пацієнтів (у 14 до початку лікування встановлено слабо виражену, у 11 – помірно виражену активність гепатиту). Через 6 місяців від початку лікування кількість таких хворих збільшилась – 31 (51,7 %) хворих (відповідно 16 та 15). Через 12 місяців лікування RNA HCV не знайдено в сироватці крові 38 (63,3 %) хворих (відповідно 20 та 18 хворих).

Застосування монотерапії аміксином ІС супроводжувалося значно меншими цифрами – негативний результат виявлення RNA HCV отримано лише у 7 хворих після тривалості лікування 12 місяців.

Протягом лікування аміксином ІС та веро-рибавірином у 7 обстежених спостерігали рецидив: у 3 хворих із слабо вираженою та у 4 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту. Однак, погіршення стану хворих характеризувалося менше вираженими ознаками інтоксикації, диспепсичних розладів, ніж до початку терапії.

Сумуючи вище викладене, за умов призначення хворим на ХГС аміксину ІС та веро-рибавіріну встановлено наступні дані (рис. 5.2, 5.3):

- первинна позитивна реакція встановлена у 20 хворих із слабо вираженою та 18 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту;

- неповна (часткова) ремісія зафіксована у 7 хворих із слабо вираженою (у 6 хворих відбувалася нормалізація активності АлАТ за умов збереження RNA HCV, у 1 – зниження активності АлАТ за умов збереження RNA HCV) та у 7 хворих з помірною активністю гепатиту (нормалізація активності АлАТ за умов збереження RNA HCV - у 1 хворого, зниження активності АлАТ за умов збереження RNA HCV – у 6 хворих);

- відсутність реакції спостерігали у 1 хворого із слабо вираженою та у 2 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту;

- рецидив реєструвався у 2 хворих із слабо вираженою (повторне підвищення активності АлАТ за умов збереження RNA HCV в ході лікування) та у 3 хворих з помірно вираженою активністю гепатиту (повторне підвищення активності АлАТ за умов збереження RNA HCV в ході лікування).

Протягом лікування у обстежених хворих не встановлено прогресування тромбоцитопенії, лише у 2 хворих спостерігалася анемія (Hb < 100 г/л). В даному випадку була знижена доза веро-рибавірину. Також слід відмітити виникнення алергічного дерматиту, що супроводжувався шкірним зудом у 3 хворих. При такому стані дозу веро-рибавірину не зменшували, але призначали антигістамінні препарати per os.

В ході проведеного обстеження встановлено, що веро-рибавірин не справляв суттєвого впливу на показники активності процесів ПОЛ (ДК та МДА) та АОС (G-SH та ГР) в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС.

При співставленні отриманих результатів не було виявлено вірогідної різниці у хворих, яким призначали лише аміксинотерапію та у хворих, яким призначали аміксин ІС + веро-рибавірин. Також використання комбінованої терапії (в порівнянні з монотерапією) не призводило до значних змін з боку системи інтерферону, досліджених цитокінів та субпопуляційного складу лімфоцитів. Тому приведення таких даних вирішили недоцільним.

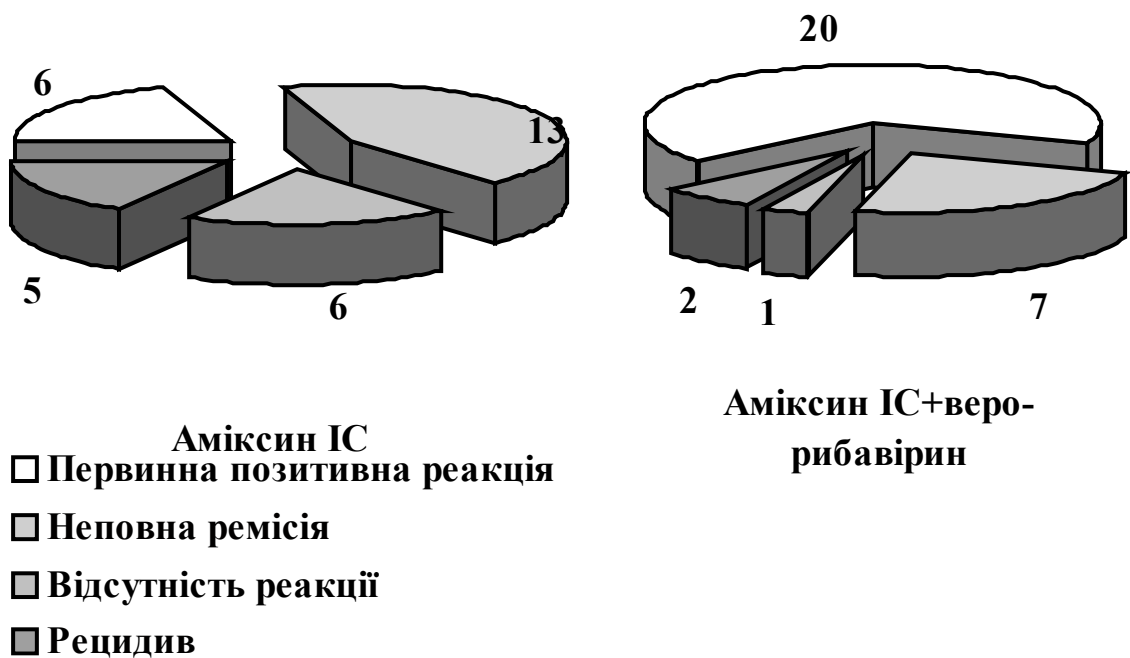


Рис. 5.2. Порівняльна оцінка результатів проведеної терапії аміксином ІС та аміксином ІС + веро-рибавірином у хворих на ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту через 12 місяців лікування

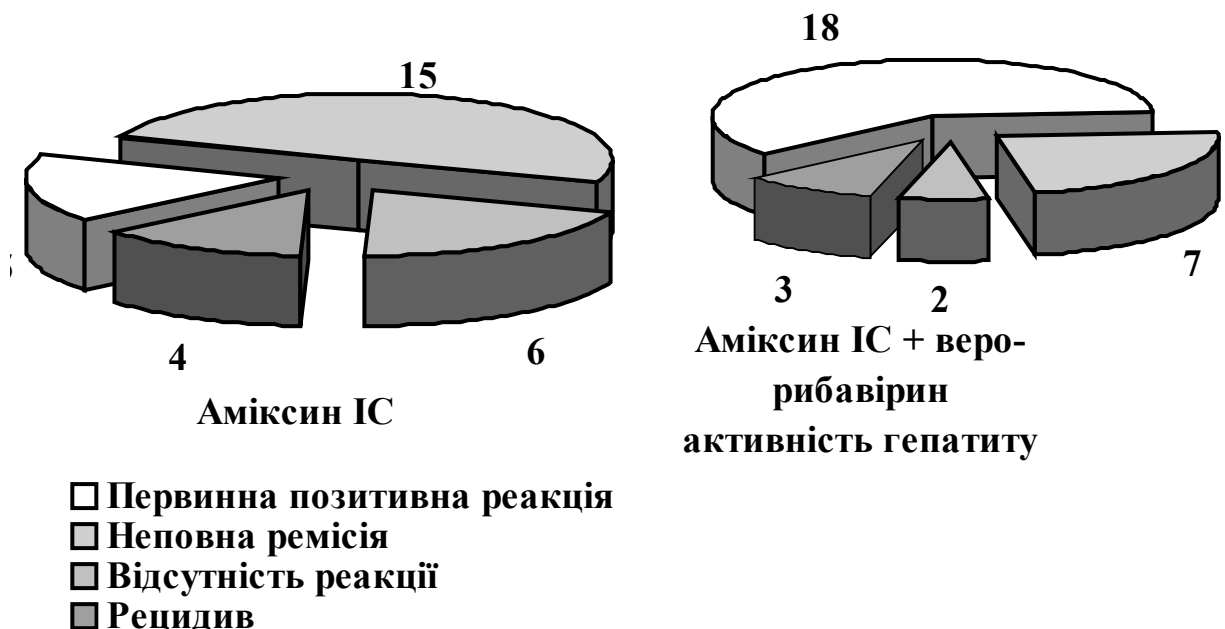


Рис. 5.3. Порівняльна оцінка результатів проведеної терапії аміксином ІС та аміксином ІС + веро-рибавірином у хворих на ХГС з помірно вираженою активністю гепатиту через 12 місяців лікування

Лише при визначенні продукції TNF в сироватці крові хворих встановлена її нормалізація вже через 3 місяці (за умов використання лише аміксинотерапії – після 10 місяця лікування). Однак, такі зміни не супроводжувалися суттєвими відмінностями показників IL-8, IL-12 та TGF- β 1, на синтез яких здатний впливати TNF. Можливо, скоріше відновлення продукції TNF є одною із складових механізмів протівірусної дії веро-рибавіріну.

Вищенаведені дані можуть бути проілюстровані наступними прикладами.

Хворий Д., 48 р., звернувся за медичною допомогою 04.04.06 р. Скаржився на загальну слабкість, нездужання, відсутність апетиту, головний біль, нудоту після вживання жареної, гострої їжі, відчуття "тяжкості" в правому підребер'ї. При огляді: загальний стан хворого середньотяжкий. Температура тіла 36,5⁰С, пульс 70 уд/хв., ритмічний, АД 110/75 мм рт.ст. Язик вологий, обкладений густо білим нальотом. Тони серця ритмічні, помірно приглушені. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт м'який, помірно безболісний при пальпації. Печінка + 3 см, край закруглений, щільний, селезінка + 1 см.

Загальний аналіз крові (06.04.06 р.): Ер. - $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, Нь - 130 г/л, КП -0,9; Тр – $235 \cdot 10^9$ /л; Л – $4,0 \cdot 10^9$ /л, Е - 1, П - 2, С - 43, Л - 44, М – 12; ШЗЕ - 4 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (06.04.06 р.): загальний білірубін – 16,0 мкмоль/л; АлАТ – 3,2 ммоль/г·л; АсАТ – 2,7 ммоль/г·л; тимолова проба – 9 Од. АлАТ/АсАТ – 1,2. INR – 1,1.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 4 бали, що розцінювалося, як помірний фіброз.

В сироватці крові хворого знайдені маркери HCV, RNA HCV.

Діагноз: Хронічний гепатит С (RNA HCV+), помірно виражена активність.

Призначено лікування: дієта № 5, аміксин ІС по 0,125 г один раз на день, два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів (10 курсів лікування з місячною перервою між ними), веро-рибавірин 1200 мг на день (маса хворого складала 83 кг), урсофальк, антиоксиданти.

Після I місяця лікування хворий відмітив деяке покращення самопочуття: менш вираженою була загальна слабкість, значно рідше виникала нудота, відчуття "тяжкості" в правому підребер'ї.

Загальний аналіз крові (15.05.06 р.): Ер. - $4,1 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 130 г/л, КП -0,9; Тр - $220 \cdot 10^9/л$; Л - $3,8 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 3, С - 44, Л - 41, М - 11; ШЗЕ - 5 мм/год.

Біохімічне дослідження крові (15.05.06 р.): загальний білірубін - 14,5 мкмоль/л; АлАТ - 1,8 ммоль/г·л; АсАТ - 1,5 ммоль/г·л; тимолова проба - 10 Од. АлАТ/АсАТ - 1,2. INR - 1,1.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 4 бали, що розцінювалося, як помірний фіброз.

В сироватці крові хворого знаходили RNA HCV.

Через 3 місяці від початку лікування у хворого з'явився апетит, відновилася працездатність, диспепсичні розлади зникли.

При проведенні об'єктивного обстеження: шкіра та слизові оболонки звичайного кольору, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Язик вологий, декілька обкладений білим нальотом. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, печінка виступає з-під краю правої реберної дуги на 1-1,5 край безболісний; пальпується край селезінки.

Загальний аналіз крові (18.07.06 р.): Ер. - $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 135 г/л, КП -0,9; Тр - $248 \cdot 10^9/л$; Л - $4,3 \cdot 10^9/л$, Е - 0, П - 2, С - 48, Л - 40, М - 10; ШЗЕ - 6 мм/год.

Біохімічне дослідження крові (18.07.06 р.): загальний білірубін - 11,3 мкмоль/л; АлАТ - 0,8 ммоль/г·л; АсАТ - 0,6 ммоль/г·л; тимолова проба - 9 Од. АлАТ/АсАТ - 1,2. INR - 1,4.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 4 бали, що відповідало помірному фіброзу печінки.

18.07.06 р. при проведенні дослідження сироватки крові методом ПЛР RNA HCV не виявили. При подальшому проведенні лікування RNA HCV в сироватці крові хворого також не знаходили.

Загальний аналіз крові (16.10.06 р.): Ер. - $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 138 г/л, КП -0,9; Тр – $260 \cdot 10^9/л$; Л – $5,1 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 3, С - 48, Л - 38, М – 10; ШЗЕ - 5 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (16.10.06 р.): загальний білірубін – 12,3 мкмоль/л; АлАТ – 0,6 ммоль/г·л; АсАТ – 0,5 ммоль/г·л; тимолова проба – 6 Од. АлАТ/АсАТ – 1,2. INR – 1,0.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 3 бали, що трактувалося, як слабкий фіброз.

Після закінчення 12 місяців комбінованої терапії аміксином ІС та веро-рибавірином хворий жалоб не пред'являв. При об'єктивному дослідженні: стан хворого задовільний. Язик вологий, чистий. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна. Аускультативно над легенями – везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний при пальпації, печінка + 1,0 см; селезінка – не пальпується.

Загальний аналіз крові (19.04.07 р.): Ер. - $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 136 г/л, КП -0,9; Тр – $280 \cdot 10^9/л$; Л – $5,3 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 3, С - 57, Л - 31, М – 9; ШЗЕ - 3 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (19.04.07 р.): загальний білірубін – 15,0 мкмоль/л; АлАТ – 0,5 ммоль/г·л; АсАТ – 0,3 ммоль/г·л; тимолова проба – 5 Од. АлАТ/АсАТ – 1,6. INR – 1,0.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 2 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

Результат дослідження RNA HCV в сироватці крові хворого методом ПЛР – негативний.

Далі, протягом 8 місяців, продовжували монотерапію аміксином ІС. Хворий отримав ще 4 курси аміксинотерапії.

Наступний приклад. У хворої М., 39 р. протягом останніх 5 місяців періодично, після фізичного навантаження, виникало відчуття "тяжкості" в правому підребер'ї, непокоїла загальна слабкість, зниження працездатності, гіркота в роті. 2 роки тому – оперативне втручання з приводу позаматкової вагітності. При об'єктивному обстеженні: стан хворої середньої тяжкості, шкірні покриви чисті, склери декілька жовтушні. Язик вологий, густо обкладений біло-сірим нальотом. Пульс – 68 уд. за хвилину. Тони серця звучні, діяльність ритмічна. При аускультатії легень – везикулярне дихання. Живіт – бере участь в акті дихання, при пальпації м'який, безболісний. Печінка + 2,0 см, край гладкий, закруглений, середньої щільності. Пальпується край селезінки, при пальпації хвора болісності не відмічає.

Загальний аналіз крові (23.05.05 р.): Ер. - $3,8 \cdot 10^{12}/л$, Нв - 122 г/л, КП - 0,88; Тр – $248 \cdot 10^9/л$; Л – $4,1 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 3, С - 45, Л - 39, М – 12; ШЗЕ - 7 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (23.05.05 р.): загальний білірубін – 26,0 мкмоль/л; прямий білірубін – 17,5 мкмоль/л, непрямий білірубін – 8,5 мкмоль/л; АлАТ – 1,5 ммоль/г·л; АсАТ – 1,1 ммоль/г·л; тимолова проба – 9 Од. АлАТ/АсАТ – 1,4. INR – 1,2.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 4 бали, що розцінювалося, як помірний фіброз.

В сироватці крові хворої знайдені: RNA HCV, аHCV IgM, аHCV IgG, аHCV NS3, аHCV NS4, аHCV NS5.

Діагноз: Хронічний гепатит С (RNA HCV+), слабо виражена активність.

Лікування: дієта № 5, глутаргін, рібоксин, поліфепан, пангрол, аміксин ІС по 0,125 г один раз на день, два дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів

(10 курсів лікування з місячною перервою між ними), веро-рибавірин 1000 мг на день (маса хворої – 63 кг).

Загальний аналіз крові (28.06.05 р.): Ер. - $4,1 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 120 г/л, КП -0,88; Тр – $220 \cdot 10^9/л$; Л – $4,2 \cdot 10^9/л$, Е - 2, П - 3, С - 48, Л - 35, М – 12; ШЗЕ - 6 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (28.06.05 р.): загальний білірубін – 14,3 мкмоль/л; АлАТ – 0,9 ммоль/г·л; АсАТ – 0,7 ммоль/г·л; тимолова проба – 10 Од. АлАТ/АсАТ – 1,2. INR – 1,0.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 3 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

28.06.05 р. в сироватці крові хворої не знайдено RNA HCV.

Після 3 місяця лікування хвора вказувала на значне покращення самопочуття: зникла загальна слабкість, відчуття гіркоти в роті, поступово відновилася працездатність.

Загальний аналіз крові (22.08.05 р.): Ер. - $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 136 г/л, КП -0,9; Тр – $240 \cdot 10^9/л$; Л – $4,2 \cdot 10^9/л$, Е - 2, П - 2, С - 52, Л - 34, М – 10; ШЗЕ - 5 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (22.08.05 р.): загальний білірубін – 12,0 мкмоль/л; АлАТ – 0,5 ммоль/г·л; АсАТ – 0,3 ммоль/г·л; тимолова проба – 7 Од. АлАТ/АсАТ – 1,7. INR – 1,0.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 2 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

Після 6 місяців лікування: жалоб хвора не пред'являє, апетит збережений, диспепсичні розлади не відмічає. При проведенні об'єктивного огляду: шкіра та склери звичайного кольору, язик вологий, не обкладений. Діяльність серця ритмічна, тони звучні. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, безболісний; печінка + 1,0 см, край закруглений. Селезінка не пальпується.

Загальний аналіз крові (01.12.05 р.): Ер. - $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 136 г/л, КП -0,9; Тр – $290 \cdot 10^9/л$; Л – $4,1 \cdot 10^9/л$, Е - 0, П - 4, С - 434 Л - 32, М – 10; ШЗЕ - 6 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (01.12.05 р.): загальний білірубін – 18,0 мкмоль/л; АлАТ – 0,5 ммоль/г·л; АсАТ – 0,4 ммоль/г·л; тимолова проба – 9 Од. АлАТ/АсАТ – 1,3. INR – 1,1.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 2 бали, що розцінювалося, як слабкий фіброз.

Результати лабораторного обстеження хворої після 12 місяців комбінованої терапії аміксином ІС та веро-рибавірином.

Загальний аналіз крові (06.06.06 р.): Ер. - $4,5 \cdot 10^{12}/л$, Нб - 139 г/л, КП -0,9; Тр – $290 \cdot 10^9/л$; Л – $5,3 \cdot 10^9/л$, Е - 1, П - 3, С - 58, Л - 30, М – 8; ШЗЕ - 5 мм/год.

Показники біохімічного дослідження крові (06.06.06 р.): загальний білірубін – 11,0 мкмоль/л; АлАТ – 0,5 ммоль/г·л; АсАТ – 0,3 ммоль/г·л; тимолова проба – 4 Од. АлАТ/АсАТ – 1,8. INR – 1,0.

Індекс фіброзу за ДЛШ складав 1 бал, що розцінювалося, як слабкий фіброз. RNA HCV в сироватці крові хворої не знайдено.

Таким чином, призначення комбінованої терапії хворим на ХГС із використанням індуктора ендogenous IFN аміксину ІС та синтетичного аналога нуклеозидів веро-рибавірину є доцільним та обґрунтованим, враховуючи механізм дії цих препаратів. В такій комбінації веро-рибавірин діє, як засіб противірусної терапії, сприяючи ерадикації HCV. В той час, як аміксин ІС справляє антиоксидантний, імуномодулюючий та слабкий противірусний вплив.

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 RNA HCV. Клінічно описані зміни проявляються

покращенням стану хворих, позитивними змінами при проведенні об'єктивного обстеження, наявністю біохімічної та вірусологічної відповіді, покращенням якості життя хворих.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Останніми роками проблема хронічних вірусних гепатитів, зокрема ХГС в Україні набула не лише медичного, але і соціального та економічного значення. Це пов'язано з тим, що сьогодні відсутні надійні засоби попередження інфікування HCV, часто уражуються особи молодого, працездатного віку, діагностування захворювання відбувається вже на стадії хронізації, не існує методів високоефективної терапії, спрямованої на попередження або гальмування процесу фіброзоутворення в печінковій тканині, не розроблені надійні засоби елімінації збудника з організму хворих. Прогресування хронічної форми HCV-інфекції обов'язково призводить до розвитку цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми [15, 37, 55, 59, 63, 99, 172, 198, 236, 360, 364, 373, 463].

Хоча пильна увага вітчизняних та закордонних дослідників приділяється питанням патогенезу ХГС, дотепер не існує єдиної концепції механізму розвитку цього захворювання. Останнім часом в літературі представлені дослідження, які свідчать про те, що важливе значення в процесах хронізації хвороби мають імунологічні зсуви. На жаль, мало вивчені порушення в системі ПОЛ/АОС. Доведено, що значна кількість різноманітних патологічних станів супроводжується розвитком синдрому “метаболічної інтоксикації”, який характеризується з одного боку прискоренням перебігу реакцій ПОЛ, накопиченням вільнорадикальних

сполук кисню, що справляють ушкоджуючий вплив на клітини різних органів та систем хворого. З іншого боку – спостерігається значна функціональна недостатність системи антиоксидантного захисту організму, яка стає неспроможною до нейтралізації шкідливих продуктів пероксидації. Такий дисбаланс в системі ПОЛ/АОС здатний призводити до порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, а самі клітини стають нездатними до здійснення своїх функцій. Клінічною проявою означеного є інтоксикаційний синдром, який негативно впливає на перебіг хвороби, прискорює розвиток ускладнень інфекційного процесу, викликаючи апоптоз клітин [18, 62, 73, 80, 215, 256, 307, 469].

Сьогодні детально описані зміни, які відбуваються з боку процесів ПОЛ та АОС у хворих на дифтерію, паротитну інфекцію, холеру, гострий гепатит В, бронхіальну астму, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та інші захворювання [117, 228, 338, 345, 442]. Але, при ХГС роль цих систем вивчена недостатньо, до того ж не досліджена інтенсивність ПОЛ та АОС в залежності від активності патологічного процесу, не встановлена їх значущість в процесі порушення структури та функції гепатоцитів.

Однією з ключових систем захисту організму людини від чужорідного патогену є система інтерферону, змінам в якій присвячена значна кількість наукових робіт. Доведено, що ця система є найважливішим механізмом природного імунітету, дія якої спрямована на розпізнавання та елімінацію чужорідної генетичної інформації. Незважаючи на різноманітність генетичного матеріалу вірусів, інтерферони пригнічують їх репродукцію на стадії, яка є обов'язковою для всіх вірусів – вони блокують початок трансляції тобто синтез вірусспецифічних білків. При цьому відбувається розпізнавання та дискримінація вірусної інформаційної RNA від клітинної. Такий механізм обумовлює універсальність дії інтерферонів при інфекціях, спричинених вірусами [16, 103, 106, 113, 130, 141, 330, 358, 531].

Проведені дослідження, які розкривають зміни в системі інтерферону при герпетичній, цитомегаловірусній, папіломавірусній інфекції, гострих респіраторних вірусних інфекціях, епідемічному паротиті, псоріазі та ін. Особлива увага приділяється вивченню реакції цієї системи при вірусних гепатитах [106, 162, 163, 286, 447, 470]. Однак, не розкритим залишається питання особливостей стану системи інтерферону у хворих на ХГС з різним ступенем активності гепатиту. До того ж, не досліджено взаємозв'язок порушень, що відбуваються в системі ПОЛ/АОС та в системі інтерферону, що може бути корисним не лише в теоретичному плані - для з'ясування патогенезу цього захворювання, а також в практичному аспекті – для пошуку нових ефективних методів лікування хворих.

Цитокінова мережа є універсальною системою регуляції, що здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Цитокіни є системою-організатором організму, яка формує та регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при проникненні чужорідного патогену. Від збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи людини. Синергізм або антагонізм в процесі взаємодії цитокінів, в залежності від ситуації, може призводити до домінування клітинного або гуморального типу імунної відповіді. Тому вивчення рівня цитокінів в біологічних рідинах має важливе значення для створення об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, про активність різних типів імунокомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу та його перехід в хронічну форму [32, 95, 262, 288, 326, 331, 341, 457, 472].

Сучасними дослідженнями доведена роль окремих цитокінів в патогенезі інфекційних захворювань: менінгококової інфекції (IL-1, IL-6, TNF), герпетичної інфекції (IL-1, IL-4, TNF, IFN- α), сепсису (IL-8, IL-6, IL-1), інфекційного мононуклеозу (IL-10), гельмінтозів (IL-4, IL-10), малярії (TNF), в механізмах розвитку інфекційно-токсичного шоку (IL-1, TNF) та ін. Також проведено визначення цитокінів при хронічних гепатитах, зокрема гепатиті,

спричиненому HCV [4, 91, 163, 166, 245, 254, 352, 383, 437, 472, 510, 530]. Однак, результати таких досліджень, порою, є суперечними, до того ж, в окремих роботах мова йде про окремі цитокіни, чітко не встановлено особливості продукції від активності патологічного процесу в печінці, не показаний зв'язок між метаболічними та імунологічними порушеннями у хворих на ХГС.

Наявність таких порушень свідчить про необхідність застосування в комплексному лікуванні хворих не лише засобів протівірусної терапії, а також лікарських речовин, які володіють антиоксидантною та імунокорегуючою активністю [7, 20, 37, 90, 115, 138, 179, 193]. Тобто, здійснюють вплив на механізми розвитку запального процесу. Сьогодні патогенетична терапія HCV-інфекції виступає на перший план, тому з метою підвищення її ефективності ми використовували індуктор ендogenous IFN аміксин ІС. Цей препарат здатний стимулювати в організмі утворення трьох класів IFN - α , - β та - γ , збільшує продукцію антитіл, сприяє відновленню балансу співвідношення Th/Ts-лімфоцитів. Максимум продукції IFN визначається у такій послідовності: кишечник – печінка – кров, через 4-24 години. При внутрішньому застосуванні максимальний рівень аміксину ІС відмічено в кишечнику та печінці. Препарат тривалий час (протягом 48 годин) зберігається в крові. Тому ми вважаємо призначення індуктора ендogenous IFN аміксину ІС доцільним в комплексній терапії хворих на ХГС [8, 14, 106, 107, 120, 130, 205, 222, 234].

Однак, аміксин ІС не справляє суттєвий вплив на елімінацію HCV з організму хворих, що є одним з показників розвитку ремісії. Таким чином, для клінічної практики потрібна розробка комбінованої терапії із використанням також препарату, який володіє протівірусною активністю.

Нами запропоновано застосування комбінації аміксину ІС та верорибавірину – синтетичного аналога нуклеозидів. Дія препарату заснована на тому, що рибавірин включається у внутрішньоклітинний процес

фосфорілювання нуклеотидів та блокує реплікацію вірусів. До того ж, він сприяє переходу Th2-лімфоцитів до Th1-лімфоцитів, інгібує фермент іонозінмонофосфатдегідрогеназу, сприяє розвитку мутацій в геномі HCV, тобто, виступає за якості RNA-мутагена [212]. Слід відмітити, що при лікування хворих на ХГС комбінація аміксину ІС та веро-рибавіріну раніше не призначалася.

Під нашим спостереженням знаходилось 360 хворих на ХГС (187 чоловіків та 173 жінки), віком від 18 до 60 років. В результаті проведеного клініко-лабораторного дослідження у 90 пацієнтів встановлено мінімальну активність гепатиту (активність АлАТ залишалась в межах фізіологічних величин) – I група спостереження; у 90 пацієнтів – слабо виражену активність гепатиту (активність АлАТ підвищувалася до 3 норм) – II група спостереження; у 90 пацієнтів – помірно виражену активність гепатиту (активність АлАТ підвищувалася від 3 до 10 норм) – III група спостереження та ще у 90 пацієнтів – виражену активність гепатиту (активність АлАТ перевищувала 10 норм) – IV група спостереження.

Оцінку інтенсивності процесу фіброзоутворення в печінці проводили за допомогою ДЛШ. Для чого використовували наступні показники: кількість тромбоцитів, протромбіновий час у вигляді Міжнародного нормалізованого відношення та показник співвідношення АлАТ/АсАТ. Згідно отриманих результатів в I та II групах спостереження переважали хворі з ознаками слабого фіброзу (51 (56,7 %) представник групи з мінімальною активністю гепатиту та 46 (51,1 %) представників групи із слабо вираженою активністю гепатиту), в III та IV групах спостереження – з ознаками помірного фіброзу та цирозу печінки (56 (62,2 %) хворих з помірно вираженою активністю гепатиту та 74 (82,2 %) хворих – з вираженою активністю гепатиту).

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 %), 3а – у 8 (2,2 %) хворих. У 7 (1,9 %) обстежених генотип визначити не вдалося.

У всіх хворих, поряд з ретельним клінічним, біохімічним, вірусологічним обстеженням, проводили вивчення показників процесів ПОЛ (ДК і МДА) та активності АОС (G-SH і ГР).

Нами зафіксовані певні порушення концентрації початкового (ДК) та кінцевого (МДА) продуктів ПОЛ в сироватці крові та еритроцитах хворих на ХГС. Ступінь виразності таких змін залежав від ступеня активності запального процесу в печінці. Так, у хворих з мінімальною активністю гепатиту концентрація ДК складала ($12,59 \pm 0,38$) нмоль/л сироватки та ($9,03 \pm 0,56$) нмоль/л завису еритроцитів, що було вірогідно вище, ніж у здорових обстежених ($p < 0,05$). Поступове підвищення вмісту ДК і в сироватці крові, і в еритроцитах відбувалося разом із збільшенням активності гепатиту. Найвищі показники вмісту ДК відмічено в групі хворих з вираженою активністю гепатиту: ($19,71 \pm 1,61$) нмоль/л сироватки та ($14,38 \pm 1,02$) нмоль/л завису еритроцитів, що було відповідно в 1,7 та 2,0 разу більше, ніж у здорових ($p < 0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ДК та АлАТ ($r = 1,003$). Враховуючи те, що $r > 1$, зв'язок оцінювали, як функціональний.

Динаміка концентрації МДА була аналогічною. Тобто, збільшувалася у міру прогресування хвороби. Мінімальна активність гепатиту супроводжувалася збільшенням кількості МДА в сироватці крові в 1,4 разу, в еритроцитах – також в 1,4 разу; слабка активність гепатиту – відповідно в 1,6 та 1,5 разу; помірно виражена активність гепатиту – відповідно в 1,7 та 1,9 разів; виражена активність гепатиту – відповідно в 1,8 та 2,1 разу ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Також знайдено прямий виражений кореляційний зв'язок між МДА та АлАТ ($r = 0,923$).

Слід відмітити, разом із збільшенням концентрації продуктів ПОЛ відбувалося збільшення хворих, у яких спостерігалися прояви інтоксикації, диспепсичні розлади різного ступеня виразності, за даними ДЛШ частіше

встановлювали ознаки помірного фіброзу та цирозу печінки (39 (43,3 %) таких хворих в групі з мінімальною активністю гепатиту, 44 (48,9 %) – в групі із слабо вираженою активністю гепатиту, 56 (62,21 %) – в групі з помірно вираженою активністю гепатиту та 74 (82,2 %) – в групі з вираженою активністю гепатиту).

Вище наведені дані свідчать про те, що проникнення HCV до організму хворого є пусковим механізмом активації процесів ВРО. Внаслідок чого відбувається накопичення шкідливих продуктів ПОЛ (перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів тощо), дія яких призводить до змін біологічних властивостей мембран клітин, в тому числі, мембран гепатоцитів. В таких мембранах виникають пори, підвищується їх проникність для іонів Na^+ , Ca^{2+} , H^+ . Все це призводить до того, що клітини втрачають свою функціональну здатність, а в певних випадках мова йде про апоптоз гепатоцитів.

Система антиоксидантного захисту організму володіє компенсаторно-приспосувальним потенціалом, спрямованим на нейтралізацію ушкоджуючої дії токсичних продуктів ПОЛ. За оцінкою стану цієї системи можна створити уявлення про характер метаболічних процесів, що перебігають в організмі хворих [18, 83, 90, 117, 224, 228, 311, 473].

Проведені дослідження показали наявність суттєвих змін функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи. Отримані дані принципово відрізнялися від результатів визначення концентрації ДК та МДА. Разом із активацією перебігу процесів ПОЛ спостерігалось зниження функціональної спроможності АОС. Концентрація G-SH зменшувалася у міру збільшення активності запального процесу в печінці та складала при нормальній активності ферменту АлАТ – $(94,37 \pm 6,92)$ мг/мл сироватки та $(308,44 \pm 6,96)$ мг/мл завису еритроцитів; при активації АлАТ до 3 разів – $(86,08 \pm 7,97)$ мг/мл сироватки та $(284,58 \pm 8,22)$ мг/мл завису еритроцитів; при активації АлАТ від 3 до 10 разів – $(69,73 \pm 5,86)$ мг/мл сироватки та

(201,29 ± 8,74) мг/мл завису еритроцитів; при активації АЛАТ понад 10 разів – (48,81 ± 3,66) мг/мл сироватки та (143,89 ± 9,61) мг/мл завису еритроцитів. У всіх обстежених хворих на ХГС концентрація відновлених еквівалентів глутатіону в сироватці крові та еритроцитах була нижче фізіологічних величин ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

Проведення статистичного аналізу виявило наявність кореляційного зв'язку концентрації продуктів ПОЛ та G-SH: ДК і G-SH ($r = -0,993$), МДА і G-SH ($r = -0,963$). Результати розцінювали як зворотний виражений зв'язок.

Фермент ГР каталізує реакцію утворення G-SH. Зниження активності цього компоненту глутатіонової протиперекисної системи у хворих на ХГС призводить до розвитку декомпенсації в системі ПОЛ/АОС. Кратність зменшення активності ГР у хворих I групи складала 1,2 в сироватці та 1,1 в еритроцитах крові; у хворих II групи – 1,4 в сироватці та 1,2 в еритроцитах крові; у хворих III групи – 1,8 в сироватці та 1,6 в еритроцитах крові; у хворих IV групи – 2,3 в сироватці та 2,1 в еритроцитах крові. Такі дані свідчили про значне пригнічення активності АОС, що пов'язано, на наш погляд, із значними змінами, які відбувалися в клітинних біомембранах під впливом надлишкової кількості активних форм кисню.

Встановлено кореляційний зв'язок між ДК і ГР ($r = -0,993$) та МДА і ГР ($r = -0,983$), який носив зворотний характер.

На підставі вивчення показників ПОЛ та АОС нами розроблено індекс декомпенсації АОС. Цей показник являє собою співвідношення концентрації G-SH та МДА в сироватці крові хворих. Отримані результати трактували наступним чином: значення 0,2 і вище характеризує стан компенсації АОС та свідчить про наявність рівноваги в системі ПОЛ/АОС; значення 0,19 – 0,16 характеризує стан субкомпенсації АОС; значення 0,15 і менше свідчить про розвиток декомпенсації АОС, наявність дисбалансу в системі ПОЛ/АОС з переважанням процесів пероксидації.

Встановлено зворотний зв'язок між показником індексу декомпенсації АОС (G-SH / МДА) та індексом фіброзу за ДЛШ: зменшення значення G-SH/МДА супроводжується підвищенням індексу фіброзу за ДЛШ. Використання індексу декомпенсації АОС в клінічній практиці може служити критерієм для вирішення питання про необхідність призначення препаратів з антиоксидантними властивостями в терапії хворих.

Отже, при ХГС відбуваються суттєві порушення в системі ПОЛ/АОС, які проявляються інтенсифікацією перебігу реакцій ВРО та зниженням функціональної здатності АОС. Активація ПОЛ супроводжується надлишковою кількістю токсичних продуктів, які справляють негативний вплив на мембрани клітин (в тому числі, мембрани гепатоцитів). Збільшується проникність біомембран, клітини втрачають біологічно активні речовини, порушується перебіг основних внутрішньоклітинних біохімічних процесів і клітини стають нездатними до здійснення своїх основних функцій. Такі зміни, разом з іншими факторами, можуть привести до апоптозу та лізису гепатоцитів. Підтверджує участь процесів ПОЛ в патогенезі прогресування ХГС наявність вираженого прямого кореляційного зв'язку між показником АлАТ та ДК і МДА.

За своїми властивостями, АОС повинна протистояти ушкодуючій дії перекисів та захищати клітини від їх руйнівальної дії. Спочатку АОС справляється із своїм навантаженням. Однак, через певний термін часу, працюючи в напруженому режимі (що є компенсаторним механізмом, спрямованим на стабілізацію ВРО), відбувається вичерпування адаптивних можливостей системи антиоксидантного захисту організму та настає її функціональне виснаження. Клітини залишаються практично незахищеними від руйнівальної дії продуктів пероксидації.

Саме дисбаланс в системі ПОЛ/АОС, що виникає внаслідок втручання та реплікації HCV, грає 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, емоційними порушеннями та ін. До того ж, продукти ПОЛ здатні викликати різноманітні розлади в шлунково-кишковому тракті, відчуття дискомфорту [31, 103, 106, 141, 177, 195, 470, 531].

Система інтерферону є універсальною за своїм механізмом, дія якої спрямована на розпізнавання, знищення та елімінацію будь-якої чужорідної інформації. Різноманітність знайдених та вивчених до теперішнього часу функцій інтерферонів (антивірусна, імуномодуюча, антитуморогенна, радіопротективна) свідчить про їх контрольну-регуляторну роль в збереженні гомеостазу організму людини.

Нами встановлені значні порушення в системі інтерферону. При чому, не відмічено вірогідної різниці між титрами сироваткового IFN у хворих на ХГС та практично здорових ($p > 0,05$). Дослідження продукції IFN- α та IFN- γ показало певні зміни. Так, в сироватці крові у обстежених хворих виявлено зниження показника IFN- α вже при мінімальній активності хвороби - ($15,46 \pm 2,72$) проти ($23,19 \pm 3,62$) пг/мл у здорових осіб ($p < 0,05$). Прогресування запального процесу супроводжувалося прогресуючою недостатністю здатності лімфоцитів крові до синтезу IFN- α : при слабкій активності отриманий результат дорівнювався ($11,37 \pm 1,10$) пг/мл ($p < 0,05$); при помірно вираженій – ($8,07 \pm 0,43$) пг/мл ($p < 0,01$); при вираженій активності гепатиту – лише ($4,65 \pm 0,67$) пг/мл, що майже в 5 разів нижче за фізіологічний показник ($p < 0,01$).

Аналіз результатів визначення продукції IFN- γ в сироватці крові хворих на ХГС свідчив про її зменшення, ступінь якої знаходився в зворотній залежності від активності гепатиту. Тобто, зростання недостатності IFN- γ перебігало на фоні активації хвороби, підвищення активності

амінотрансфераз. Нормальній активності АлАТ відповідало значення IFN- γ , яке дорівнювалося ($14,89 \pm 1,53$) пг/мл; активації АлАТ до 3 норм – ($9,88 \pm 1,25$) пг/мл; активації АлАТ від 3 до 10 норм – ($6,96 \pm 0,89$) пг/мл; активації АлАТ більше 10 норм – ($3,82 \pm 0,16$) пг/мл. Такі цифри в усіх групах спостереження вірогідно відрізнялися від показників здорових обстежених ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність зворотного зв'язку між концентрацією продуктів ПОЛ в крові хворих на ХГС та здатністю лімфоцитів до продукції IFN- α і IFN- γ : ДК та IFN- α ($r = -0,983$), ДК та IFN- γ ($r = -0,973$), МДА та IFN- α ($r = -0,903$), МДА та IFN- γ ($r = -0,863$). Також встановлено прямий виражений кореляційний зв'язок з компонентом глутатіонової протиперекисної системи – G-SH: G-SH та IFN- α ($r = 0,983$), G-SH та IFN- γ ($r = 0,983$).

На нашу думку, метаболічні порушення, що розвиваються внаслідок проникнення HCV торкаються не лише печінкових клітин, а також імунокомпетентних клітин, які зазнають значних змін і стають неспроможними синтезувати необхідну кількість IFN, а в цілому система інтерферону втрачає свої основні функціональні властивості - розпізнавання, знищення та елімінація чужорідної інформації (HCV). Прогресуюче зниження інтерферогенезу у хворих на ХГС перебігає на фоні активації реакцій ПОЛ та зниження функціональної здатності АОС, що є пусковим механізмом для розвитку подальших зсувів в імунній системі хворих.

Показово, що найбільш виражені зсуви в системі інтерферону мали місце за умов розвитку найбільшої активності амінотрансфераз, найбільш активної форми ХГС та супроводжувалися подальшим прогресуванням хвороби, інтенсифікацією процесу фіброзування та розвитком цирозу в печінковій тканині за даними ДЛШ.

Детальний аналіз результатів імунологічних досліджень у хворих на ХГС виявив порушення з боку основних представників системи цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, TGF- β 1 та IL-1Ra), які мали різноспрямований характер. Однак, в усіх випадках залежали від ступеня розвитку запального процесу в печінці. Так, при дослідженні продукції IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF встановлено її поступове підвищення разом із збільшенням активності гепатиту. Максимальний показник IL-1 β - (228,75 \pm 12,41) пг/мл, IL-2 - (101,22 \pm 8,68) пг/мл, IL-6 - (50,43 \pm 3,81) пг/мл, TNF - (184,56 \pm 10,37) пг/мл, IL-8 - (301,07 \pm 12,05) пг/мл та IL-12 - (549,08 \pm 12,40) пг/мл відзначений у хворих із вираженою активністю гепатиту ($p < 0,05$). Однак, ступінь збільшення рівня означених цитокінів був нерівномірним: продукція IL-1 β збільшувалася 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 обстежених ($p < 0,05$). Це обумовлено, на наш погляд, різними клітинами-продуцентами цитокінів та різними функціями, які несе на собі кожний з цитокінів. IL-1 β є активатором синтезу IL-2 та одним з факторів ініціації синтезу IL-6, IL-8 та TNF, що забезпечило підвищення продукції означених цитокінів.

При аналізі динаміки IL-2 у хворих на ХГС встановлений прямий виражений кореляційний зв'язок між IL-2 та АлАТ ($r = 0,993$). Такий характер зв'язку свідчить про участь IL-2 в механізмах розвитку патологічного процесу при ХГС.

IL-2 позитивно впливає на процеси проліферації та активації супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів – CD8 $^+$. Статистична обробка отриманих даних показала наявність прямого вираженого кореляційного зв'язку IL-2 та Ts-лімфоцитів ($r = 0,943$). Тобто, кількість CD8 $^+$ -клітин набуває свого збільшення разом із збільшенням продукції IL-2. Але, у хворих на ХГС рівень продукції IL-2 є недостатнім для адекватної продукції та

активації CD8⁺-лімфоцитів, здійснення ними їх основної функції – знищення клітин, інфікованих вірусом.

Підвищення кількості Ts-лімфоцитів перебігало разом із зменшенням кількості Th-лімфоцитів, що спричиняло значний вплив на формування показника імунорегуляторного індексу CD4/CD8. У обстежених хворих на ХГС величина CD4/CD8 була значно зниженою в порівнянні зі здоровими ($p < 0,05$). А в умовах помірної та вираженої активності гепатиту цей показник набував значення $< 1,0$, що свідчить про розвиток значного імунodefіциту. У таких хворих також зафіксовано значне зниження показника індексу декомпенсації АОС (G-SH/МДА), що говорить про розвиток декомпенсації в роботі ферментативної системи антиоксидантного захисту, високу активність запального процесу в печінці. Тобто, за результатами імунорегуляторного індексу CD4/CD8 можна опосереднено створити уявлення про ступінь вираженості патологічних змін в печінковій тканині.

Виявлено також кореляційний зв'язок між IL-2 та CD25⁺лімфоцитами ($r = -0,983$). Зворотний характер цього зв'язку вказує на дефіцит рецепторів для зв'язування цього цитокіну, що разом із гіперпродукцією IL-1 β призводить до надлишкової кількості IL-2 в сироватці крові хворих. Але, в умовах розвитку Т-лімфоцитопенії (яка спостерігається у хворих на ХГС) рівень IL-2 є недостатнім для забезпечення повноцінної клітинної відповіді.

За своїми функціями, IL-6 має важливе значення в розвитку не лише імунних та запальних, але і метаболічних, проліферативних процесів. Проведення аналізу результатів дослідження виявило наявність прямого кореляційного зв'язку продукції IL-6 та концентрації продуктів ПОЛ (ДК, $r = 0,973$ та МДА, $r = 0,863$) і зворотного кореляційного зв'язку продукції IL-6 та компонентів системи глутатіону (G-SH, $r = -0,913$ та ГР, $r = -0,933$). Тобто, при ХГС синтез IL-6 підвищується разом з інтенсифікацією процесів ПОЛ та активністю гепатиту.

Встановлено, що посилення продукції одного з ключових цитокінів – TNF є негативною ознакою, яка свідчить про високий рівень процесу фіброзоутворення в печінковій тканині. Максимальні цифри TNF зареєстровані в групі з вираженою активністю гепатиту, супроводжувалися найбільшою кількістю хворих (74), у яких встановлювали ознаки помірного фіброзу або цирозу печінки за даними індексу фіброзу ДЛШ.

Простежено зв'язок TNF з IFN- α та IFN- γ . Однак, такий кореляційний зв'язок мав зворотний характер (IFN- α , $r = -0,943$; IFN- γ , $r = -0,913$). 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 недостатності, яка розвивається з боку системи інтерферону. Дисбаланс основних імунорегуляторних цитокінів – TNF та IFN- γ - у хворих з помірно вираженою та вираженою активністю гепатиту, разом з іншими факторами, призводить до подальшого прогресування хвороби, інтенсивного перебігу процесу фіброзування та розвитку цирозу в печінковій тканині.

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

Показано наявність позитивного вираженого кореляційного зв'язку між IL-12 та TNF ($r = 0,913$). IL-12, за своїми властивостями, справляє стимулюючий вплив на продукцію TNF. Тобто, в умовах HCV-інфекції він може бути непрямым фактором активації процесу фіброзоутворення в печінці. До того ж, IL-12 надає NK-клітинам (CD16+, CD56+) стимул до

активування синтезу IFN- γ . Однак, у хворих на ХГС навіть збільшення кількості IL-12 в 2,4 разів (при вираженій активності гепатиту), при одночасному зниженні здатності лімфоцитів до продукції NK-клітин, є недостатнім для адекватної продукції IFN- γ .

Інші результати встановлені при вивченні продукції наступних цитокінів: TGF- β 1, IL-4, IL-10 та IL-1Ra, найнижчі цифри яких (TGF- β 1 – (865,95 \pm 51,2) пг/мл, IL-4 – (15,09 \pm 2,34) пг/мл, IL-10 – (11,82 \pm 1,67) пг/мл, IL-1Ra – (724,26 \pm 53,42) пг/мл) були значно менше відповідних фізіологічних величин ($p < 0,05$, $p < 0,01$) та спостерігалися в групі хворих на ХГС з вираженою активністю гепатиту. Однак, динаміка зниження рівня означених цитокінів була різною.

У хворих на ХГС відбувалося підвищення продукції TGF- β 1, в порівнянні із здоровими обстеженими, в I (в 2,6 разу), II (в 2,9 разу) та III (в 3,1 разу) групах спостереження. В IV групі хворих спостерігалось значне зниження вмісту TGF- β 1 – в 4,6 разу порівняно із середнім значенням, розрахованим для III групи.

Аналіз даних по IL-4 та IL-10 показав, що максимальні значення цих цитокінів зафіксовані у хворих з мінімальною активністю гепатиту - відповідно (73,77 \pm 6,25) пг/мл та (27,92 \pm 2,88) пг/мл. Потім продукція IL-4 та IL-10 поступово зменшувалася. При чому, рівень IL-10 в групі хворих з помірно вираженою активністю гепатиту був в 1,2 разу менше, ніж у здорових ($p < 0,05$). В той час, як показник IL-4 залишався ще на підвищеному рівні ($p < 0,05$).

Спрямованість продукції IL-1Ra була такою: підвищувалася в сироватці крові хворих I та II груп (відповідно в 1,3 та 1,4 разу порівняно зі здоровими обстеженими, $p < 0,05$) та набувала свого зниження 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, $p < 0,05$).

Гепатоцити є одними з основних продуцентів TGF- β 1. Тому на результат синтезу TGF- β 1 суттєвий вплив справляли негативні зміни, які відбувалися в гепатоцитах. За здатністю печінкових клітин до виконання своїх функцій, зокрема, продукції TGF- β 1, можна прослідити на прикладі цього ростового фактору. Активація перебігу ПОЛ та прогресуюче зниження функціональної спроможності АОС (аж до розвитку її декомпенсації) поступово призводять до порушення біомембран печінкових клітин. Але, деякий час клітини працюють в напруженому режимі, що проявляється, в т.ч., підвищенням рівня TGF- β 1. Однак, подальші негативні зміни сприяють руйнуванню гепатоцитів, клітини втрачають свої функціональні можливості, одним з результатів чого є зменшення кількості TGF- β 1, прискорення процесу фіброзоутворення в печінковій тканині. Підтвердженням цього може бути збільшення кількості хворих з ознаками помірного фіброзу і цирозу за ДЛШ, яке збільшується разом із зростанням активності хвороби. Так, при мінімальній активності гепатиту (нормальний рівень активності АлАТ, показник TGF- β 1 – $(3292,83 \pm 273,67)$ пг/мл) помірний фіброз та цироз печінки за ДЛШ діагностовано у 39 хворих, при слабо вираженій активності гепатиту (активація АлАТ до 3 норм, показник TGF- β 1 – $(3696,17 \pm 284,58)$ пг/мл) – у 44 хворих, при помірно вираженій активності гепатиту (активація АлАТ до 10 норм, показник TGF- β 1 – $(4005,52 \pm 364,42)$ пг/мл) – у 56 хворих, при вираженій активності гепатиту (активація АлАТ понад 10 норм, показник TGF- β 1 – $(865,95 \pm 51,26)$ пг/мл) – у 74 хворих.

Слід відмітити, що в формуванні показника TGF- β 1 брали участь CD4+ лімфоцити, які також здатні синтезувати TGF- β 1, поряд з гепатоцитами. Кількість Th-клітин була значно зниженою в абсолютному та відносному перерахунку у хворих на ХГС в порівнянні з практично здоровими ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлений прямий помірний зв'язок між CD4⁺-лімфоцитами та TGF- β 1 ($r= 0,573$).

Таким чином, низький рівень TGF- β 1 є прогностично несприятливою ознакою, яка свідчить про значні імунологічні та метаболічні розлади, високу активність запального процесу в печінці та інтенсивний процес фіброзоутворення в печінковій тканині.

У хворих на ХГС встановлено кореляційний зв'язок між IL-4 та АлАТ ($r= -0,993$), IL-4 та IL-1 β ($r= -0,983$), IL-4 та TNF ($r= -0,973$). В усіх означених випадках зв'язок мав зворотний характер. Такий результат, разом із зниженою продукцією IL-4 розцінювався як наявність функціональної недостатності цього протизапального цитокіну при блокуванні ефектів IL-1 β та TNF. А разом із недостатністю інтерферогенезу означені зміни можна розглядати, як пригнічення інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів, підвищення синтезу прозапальних цитокінів (IL-1 β та TNF) і поступове зменшення продукції IL-4 в умовах HCV-інфекції. Ступінь виразності таких порушень залежав від активності гепатиту і був найбільш вираженим в групі хворих, де реєструвалася активація АлАТ більш ніж в 10 разів.

Дефіцит продукції протизапального IL-10 у хворих з помірною та вираженою активністю гепатиту, разом із гіперпродукцією IL-12, недостатньою кількістю НК-клітин та дефіцитом в системі інтерферогенезу призводив до подальшого поглиблення порушень формування адекватної імунної відповіді у хворих на ХГС.

Обчислювання співвідношення IL-1 β /IL-1Ra виявило значне підвищення його значення при розвитку помірної та вираженої активності гепатиту, що обумовлено найбільш високими цифрами IL-1 β та недостатністю продукції його антагоніста в сироватці крові хворих цих груп спостереження.

Виходячи з вищевикладеного можна припустити, що пусковим механізмом ініціації процесів ПОЛ, розвитку функціональної недостатності або декомпенсації АОС при ХГС є проникнення та реплікація НСV (рис. 6.1).

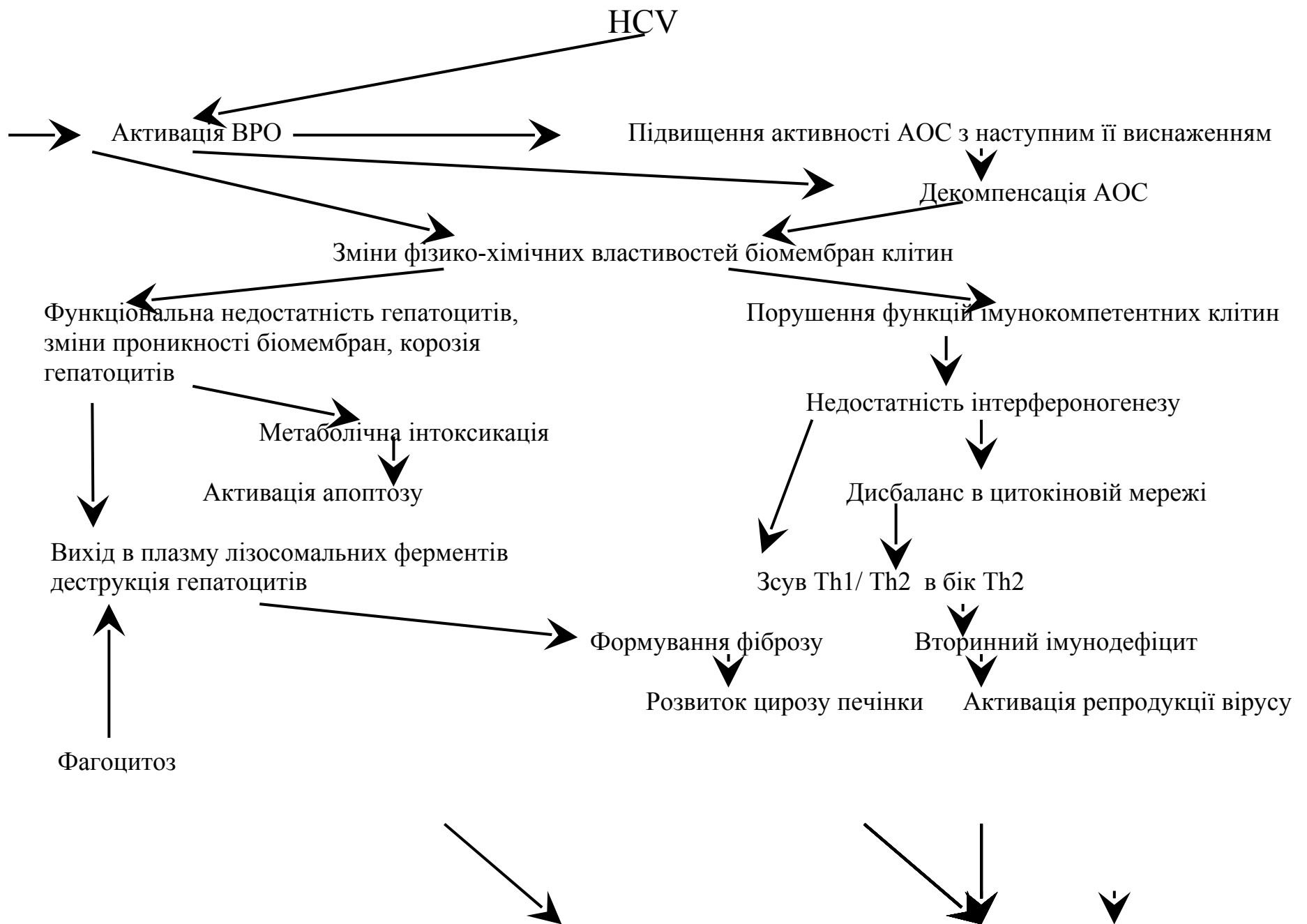


Рис. 6.1. Схема основных ланок патогенезу ХГС

Негативний вплив «метаболічної інтоксикації», яка виникає в таких умовах і діє на біомембрани клітин, проявляється не лише на гепатоцитах, але і на імунокомпетентних клітинах. Внаслідок цього виникає значна недостатність функціонування системи IFN, спостерігається дисбаланс основних регуляторних цитокінів, зсув співвідношення Th1/Th2 –лімфоцитів в бік Th2-клітин. Більш виражені порушення мають місце при розвитку вираженою активності гепатиту. Результатом означених змін є прогресування запального процесу, прискорення процесу фіброзоутворення та розвиток цирозу в печінковій тканині.

З метою зменшення токсичного впливу продуктів ПОЛ та корекції імунологічних порушень при ХГС 60 хворим (30 хворих із слабкою та 30 хворих з помірною активністю гепатиту), разом із базисною терапією, призначали індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС (№ UA 2559/01/02 від 25.01.2005 до 25.01.2010).

Аміксин ІС призначали 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 хворих із слабкою та 30 хворих з помірною активністю гепатиту), яким призначали лише базисну терапію.

Ефективність лікування оцінювали за наступними показниками: тривалість та виразність інтоксикаційного синдрому, диспепсичних розладів, активність амінотрансфераз, величина тимолової проби, враховували зміни індексу фіброзу за ДЛШ, наявність RNA HCV. В зв'язку зі значним переважанням генотипу 1b HCV серед хворих на ХГС (у 82,8 % обстежених) в Одеському регіоні, порівняльна оцінка ефективності лікування залежно від генотипу не проводилася.

В сироватці крові та еритроцитах хворих визначали концентрацію ДК, МДА,G-SH, активність ГР. Стан системи інтерферону оцінювали за показниками продукції сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ . Проводили

вивчення динаміки рівня наступних цитокінів: IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, TGF- β 1. В ході лікування досліджували субпопуляційний склад Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, CD25+) та кількість В-лімфоцитів (CD20+).

Контрольні дослідження проводили після I, V та X курсів лікування.

Відмічено позитивний вплив терапії із застосуванням аміксин ІС на клінічний перебіг ХГС: зменшення тривалості таких жалоб, як загальна слабкість, швидка втомлюваність, зниження працездатності, зниження апетиту, що свідчить про зникнення ознак інтоксикаційного синдрому. Також скоріше зникали різноманітні диспепсичні розлади). Таким чином, отримані дані свідчать про покращення самопочуття хворих і, тим самим, покращення якості життя пацієнтів – 56 (93,3%).

Показовою була і динаміка основних біохімічних тестів активності гепатиту в залежності від засобу призначеної терапії. Так, використання аміксину ІС сприяло біохімічному одужанню 46 (76,7 %) пацієнтів. При ХГС із слабо вираженою активністю гепатиту нормалізація показника АлАТ встановлена у 28 (93,3 %) хворих, при помірно вираженій активності гепатиту – у 25 (83,3 %) хворих, у 5 (16,7 %) хворих активність АлАТ підвищувалася лише до 3 норм.

В контрольній групі зареєстровано значно менша кількість пацієнтів, у яких спостерігали нормальну активність АлАТ. До того ж, в дослідній групі хворих зниження активності цього ферменту відбувалося скоріше (у більшій частині (61,7 % хворих) – вже після I курсу лікування). Аміксинотерапія також справляла суттєвий позитивний вплив на показник тимолової проби.

Розрахунок індексу фіброзу за ДЛШ виявив зсув його показника в бік 0-3 балів у значній кількості хворих в ході комплексного лікування з додаванням інтерфероногену. Слід відмітити, що такі зміни відбувалися після закінчення вже V курсу терапії. Тобто, спостерігалось зменшення

кількості хворих з ознаками помірного фіброзу та, відповідно, збільшення кількості хворих з ознаками слабкого фіброзу за ДЛШ. Однак, ні базисна терапія, ні базисна терапія + аміксин ІС не справляли значного впливу на показник індексу фіброзу у випадках, коли дані ДЛШ розцінювалися, як ознаки цирозу печінки.

Обстеження хворих під час проведення лікування показало наявність тенденції до ерадикації RNA HCV з організму хворих, яким призначали аміксин ІС. Отримані результати розцінювалися, як первинна позитивна реакція у 11 пацієнтів; неповна (часткова) ремісія – у 28 пацієнтів; відсутність реакції – у 12 пацієнтів; рецидиви спостерігалися у 9 пацієнтів. Після X курсу лікування RNA HCV виявляли у 49 представників дослідної та 56 представників контрольної групи. Таким чином, відповіли на терапію аміксином ІС зникненням RNA HCV з сироватки крові 11 (18,3 %) хворих. Рецидиви, які спостерігалися у 9 (15 %) пацієнтів характеризувалися нетривалим перебігом та меншою тяжкістю, ніж до початку лікування. Значне покращення якості життя відмічено у 56 (93,3 %) хворих, біохімічне одужання – у 39 (65 %) хворих.

Результати вивчення стану системи ПОЛ/АОС в залежності від засобу терапії виявили нормалізацію концентрації ДК та МДА і в сироватці крові, і в еритроцитах хворих основної групи після 10 місяців лікування, яка спостерігалася також після повного закінчення лікування. В контрольній групі отримані показники вмісту ДК та МДА перевищували результати пацієнтів дослідної групи ($p < 0,05$) та здорових осіб ($p < 0,05$).

Також включення до комплексної терапії індуктора ендогенного інтерферону аміксину ІС сприяло відновленню концентрації G-SH та активності ГР в сироватці крові та еритроцитах хворих. І, тим самим, призводило до змін показника індексу декомпенсації G-SH/МДА. Вже після першого місяця аміксинотерапії збільшувалася кількість хворих, у яких значення цього індексу свідчило на користь функціональної компенсації

АОС. Така позитивна динаміка набувала свого подальшого розвитку впродовж лікування і, після його закінчення, лише у 16 пацієнтів відмічали стан субкомпенсації АОС.

Таким чином, призначення комплексного лікування з використанням аміксину ІС сприяє усуненню існуючого дисбалансу в системі ПОЛ/АОС. Результатом чого є зменшення несприятливої дії надлишкового потенціалу ВРО, припинення процесу руйнування клітинних біомембран, гальмування розвитку деструктивного процесу та фіброзоутворення в печінковій тканині.

Проведення динамічного спостереження за хворими показало, що призначення аміксину ІС призводить до активації продукції сироваткового IFN, IFN- α та IFN- γ . При чому, суттєві позитивні зміни стану інтерферогенезу зафіксовані вже після першого місяця лікування. Слід відмітити, що найбільшій кратності підвищення набував рівень сироваткового IFN, який у хворих із слабо вираженою активністю гепатиту після I курсу терапії збільшувався в 8,9 разу, після V – в 14,7 разу в порівнянні 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 фізіологічні дані ($p < 0,05$).

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.

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 дослідної групи. Виражена сила такого зв'язку свідчить про те, що стимуляція інтерферогенезу перебігає на фоні активацій АОС, відновлення

біологічних властивостей клітин, в т.ч. імунокомпетентних клітин. Активація системи IFN, в свою чергу, призводить до відновлення адекватної імунної реакції організму хворих у відповідь на патологічну дію HCV.

В дослідній групі пацієнтів відмічена нормалізація рівня основних регуляторних цитокінів: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, TGF- β 1, IL-4, IL-10, IL-1Ra. Однак, динаміка означених цитокінів була різною. Так, зафіксовано поступове зменшення продукції IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, TNF та TGF- β 1. Синтез IL-10 та IL-1Ra знижався у пацієнтів із слабо вираженою активністю гепатиту та підвищувався у пацієнтів з помірно вираженою активністю гепатиту, що пов'язано з первинно неоднозначними показниками цих представників цитокінової мережі. Але, у всіх обстежених хворих, які отримували комплексне лікування із застосуванням аміксин ІС зафіксовано зникнення дисбалансу в функціонуванні системи цитокінів.

Також встановлена нормалізація імунологічних показників, яка проявлялася збільшенням числа CD3+, CD4+, CD16+ та CD56+-лімфоцитів та одночасним зменшенням кількості клітин з фенотипом CD8+ та CD20+; відбувалося зростання показника імунорегуляторного індексу CD4 / CD8. Такі зміни сприяли стабілізації співвідношення Th1 / Th2-лімфоцитів, також Т / В-лімфоцитів, а разом із активацією інтерферогенезу та сбалансованою роботою цитокінів - усуненню існуючої недостатності клітинної ланки імунної відповіді.

Результатом означених процесів є припинення подальшого поглиблення деструктивних змін в печінковій тканині, гальмування розвитку фіброзу та цирозу в печінці, елімінація RNA HCV з організму хворих.

В клінічному плані спостерігається покращення самопочуття хворих, зникнення основних жалоб (інтоксикаційні та диспепсичні прояви). При об'єктивному обстеженні відмічається зменшення або нормалізація розмірів печінки або печінки та селезінки, показник селезінкового індексу < 1,0. За

результатами біохімічних тестів виявляється нормалізація або значне зменшення активності амінотрансфераз, показника тимолової проби.

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

Враховуючи той факт, що індуктор ендogenous інтерферону аміксин ІС не справляв значного впливу на ерадикацію RNA HCV з організму хворих, 60 обстеженим (у 30 первинно діагностували слабо виражену активність гепатиту та ще у 30 – помірно виражену активність гепатиту) призначали комбіновану терапію із використанням аміксин ІС та синтетичного аналога гуанозіну – веро-рибавіріну. («ВЕРО-ФАРМ», Росія, № держ. реєстрації UA /1276/01/01 від 10.06.2004 р.). Комбінація аміксин ІС + веро-рибавірін нами запропонована вперше.

Групою співставлення в даному випадку були пацієнти, які отримували комплексну терапію із використанням аміксин ІС.

Веро-рибавірін призначали по 1000 мг (якщо вага пацієнта < 75 кг) або по 1200 мг (якщо вага пацієнта > 75 кг) на добу, в 2 прийоми. За рекомендаціями виробника, тривалість лікування складала 12 місяців. У всіх пацієнтів до початку терапії визначали вміст T_3 , T_4 та ТТГ. Потім концентрацію означених гормонів контролювали 1 раз в 3 місяці.

При співставленні отриманих даних клінічного перебігу ХГС виявлено, що результати комбінованої терапії не мали суттєвої відмінності від показників монотерапії аміксином ІС за такими ознаками, як виразність та тривалість інтоксикаційного синдрому, диспепсичних явищ, астено-вегетативних порушень. Проведення дослідження активності АлАТ та тимолової проби показало скоріше зниження/нормалізацію цих показників у пацієнтів, яким призначали аміксин ІС + веро-рибавірін. Але, при розрахунку індексу фіброзу за ДЛШ відмічено однакові результати за умов застосування комбінованої та монотерапії.

Також не зареєстровано 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+). Лише при вивченні продукції TNF зафіксована її нормалізація в сироватці крові хворих, яким призначали аміксин + веро-рибавірин через 3 місяці від початку лікування. В групі співставлення такі позитивні зміни відбувалися лише через 10 місяців.

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 (23,3 %) 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, етіотропно та патогенечно обґрунтованою, яка справляє протівірусний, імуномодулюючий та антиоксидантний ефект, значно покращує рівень життя пацієнтів, знижує відсоток загострень хвороби, їх частоту та перебіг.

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 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 адинамію, емоційну лабільність, зниження працездатності, відсутність апетиту, втрату маси тіла, порушення процесів травлення; встановлено підвищення концентрації загального білірубіну, 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 спостерігалось 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 хронічний гепатит С із підвищенням активності АЛАТ більш ніж в 10 разів.

5. У сироватці крові хворих на хронічний гепатит С спостерігалось 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 знижався 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. Стійки позитивні зміни спостерігалися після п'ятого курсу лікування. Ефективність терапії підвищувалася разом із збільшенням призначених курсів аміксино ІС

(8 – 10). Призначення аміксіну 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 аміксіном ІС і веро-рибавірином протягом 1 року порівняно з однорічною монотерапією аміксіном 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 %, $p < 0,01$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдукадырова М. А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С / М. А. Абдукадырова // Иммунология. – 2002. - № 1. – С. 47–50.
2. Активная форма гепатита С. Диагностика и перспективы интерферонотерапии / С. Н. Соринсон, О. В. Корочкина, Ю. Е. Жданов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. - 1999. - № XI (1). - С. 40–43.
3. Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови у больных острым гепатитом С в остром периоде и отдаленные сроки наблюдения / Л. Л. Громашевская, А. Д. Вовк, А. Л. Гураль [и др.] // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 1. - С. 9–12.
4. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-4 и ИЛ-10 как один из возможных механизмов, способствующих хронизации вирусных гепатитов / Н. В. Рязанцева, И. О. Наследникова, В. И. Коненков [и др.] // Иммунология. – 2007. - № 2. – С. 68–71.
5. Альберти А. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно или стойко нормальным уровнем АЛТ / А. Альберти // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 2 (28). – С. 45–53.
6. Андрейчин М. А. Досягнення і перспективи фармакотерапії вірусних гепатитів / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 1996. - № 3. – С. 5–12.
7. Андрейчин М. А. Комплексная терапия вирусных гепатитов / М. А. Андрейчин // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 1-2. - С. 183–187.
8. Андрейчин М. А. Ефективність індукторів синтезу інтерферону в

лікуванні на гострі гепатити В і С / М. А. Андрейчин, І. Я. Господарський // Журнал АМН України. – 2002. - № 1. – С. 191 – 196.

9. Андрейчин М. А. Застосування індукторів інтерфероноутворення у хворих на гострі гепатити В і С / М. А. Андрейчин, І. Я. Господарський, О. П. Загрійчук // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 232 – 235.

10. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити і первинний рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, Ю. В. Вугляр // 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. 228 – 230.

11. Андрейчин М. А. Лікувальна ефективність циклоферону при вірусних інфекціях / М.А. Андрейчин, Н. Г.Завіднюк, Ю. М. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 3. – С. 23–27.

12. Андрейчин М. А. Вплив урсофальку в комбінації з лафероном на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М. А. Андрейчин, О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. – С. 26–30.

13. Андрейчин М. А. Урсодезоксихолева кислота ("Урсохол") в патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / М. А. Андрейчин, О. В. Рябоконт // Сучасні інфекції. – 2007. - № 1. – С. 13–16.

14. Андронати С. А. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги: Обзор / С. А. Андронати, С. А. Литвинова, Н. Я. Головенко // Журнал АМН Украины. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53–66.

15. Апросина З. Г. Внепеченочные проявления хронического гепатита В /ХГВ/ и С /ХГС/ З. Г. Апросина, В. В. Серов // Новые направления в гепатологии : тезисы междунар. Фальк Симпозиума. - С.-Пб., 1996. - № 92. - С. 28–29.

16. Ариненко Р. Ю. Система интерферона: первая линия защиты организма / Р. Ю. Ариненко, В. Б. Аникин, В. И. Головкин // Terra Medika nova. – 1997. - № 4. – С. 11–14.
17. Афанасьев А. Ю. Индикация антител к вирусу гепатита С с разделением на классы IgM и IgG и её клиническое значение / А. Ю. Афанасьев // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - № 2. – С. 43–44.
18. Ахмедов Н. Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях / Н.Р. Ахмедов // Клиническая медицина. - 1994. - № 1. - С. 24–26.
19. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. - № 2. – С. 85–88.
20. Бабак О. Я. Перспективы направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / О.Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко, В. А. Игнатов // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 2. – С. 39–43.
21. Бабак О. Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение: Монография / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Н. В. Харченко. – Харьков-Луганск : Элтон-2, 2005. – 456 с.
22. Барбакадзе Г. Г. Лечение пегилированными интерферонами- α больных хроническим гепатитом С / Г. Г. Барбакадзе, Г. В. Пипия, Камкамидзе Г. К. // Терапевтический архив. – 2005. - № 2. – С. 73–75.
23. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х. Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. - № 1. – С. 20–24.
24. Боброва І. А. Автоімунні зрушення у хворих на гепатит С / І. А. Боброва, В. Б. Шевчук, В. І. Матяш // 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. 237–239.

25. Боброва І. А. Особливості терапії пегасисом при гепатиті С / І. А. Боброва, В. Б. Шевчук, Г.О. Боброва // Інфекційні хвороби – загально медична проблема : матеріали VII зїзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль : “Укрмедкнига”, 2006. - С. 10–11.

26. Богомолов Б. П. Диагностика и лечение вирусного гепатита С / Б. П. Богомолов, М. К. Костюнина // Клиническая медицина. - 1997. - № 9. - С. 62–64.

27. Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.

28. Бондаренко А. Л. Иммунопатогенез гепатита С / А. Л. Бондаренко, С. В. Барамзина, М. Е. Савиных // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября, 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С.45.

29. Буеверов А. О. Современная терапия хронических гепатитов / А. О. Буеверов // Русский медицинский журнал. - 1997. – Т. 5, № 22. - С. 1442–1445.

30. Буеверов А. О. Иммунологические механизмы повреждения печени / А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. - № 5. – С. 18–21.

31. Бурневич Э. З. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина, Е. Н. Никулкина // Гепатологический форум. – 2005. - № 1. – С. 23–31.

32. Вашурина Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы, часть 1) / Т. В. Вашурина, Т. В. Сергеева // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 7–17.

33. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы) / В. Т. Ивашкин,

С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов А.О. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - № 7. – С. 45–48.

34. Вірстюк Н. Г. Діагностичне значення інтерлейкіну-10 у хворих на хронічний гепатит С / Н. Г. Вірстюк // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 87–90.

35. Вірстюк Н. Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 14.00.10 "Внутрішні хвороби" / Н. Г. Вірстюк. – Івано-Франківськ, 2002. – 43с.

36. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова [и др.] // Журн. микробиол. – 2006. - № 7. – С. 109–156.

37. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / [Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин, Д. А. Гусев]. - С.-Пб.: ООО “Издательство ФОЛИАНТ”, 2006. – 192 с.

38. Вирусспецифические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцев, М. М. Зотина [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. - № 1. – С. 52–54.

39. Влияние амиксина – отечественного аналога тилорона – на показатели интерферонового и иммунного статуса человека / Е. П. Селькова, Т. А. Семеновко, Н. Н. Носик [и др.] // Журнал микробиологии. – 2001. - № 4. – С. 31–35.

40. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова, З. Г. Апросина, В. В. Серов [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2001. - № 2. - С.13–18.

41. Внепеченочные синдромы (сосудистые проявления) у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С / Е. В. Гембицкий, А. В. Глазунов, Е. В. Жиляев, Т. В. Проскурина // Клиническая медицина. - 1995. - № 6. - С. 51–53.

42. Вовк А. Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити / А. Д. Вовк // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 244–248.
43. Вовк А. Д. Клінічні проблеми і лікування хворих на хронічний гепатит С / А. Д. Вовк // Український медичний вісник. – 2007. - № 1. – С. 50–54.
44. Вовк Л. М. Использование Бициклола в лечении хронических вирусных заболеваний печени (обзор литературы) / Л. М. Вовк, Ю. А. Сухов // Сучасні інфекції. - 2007. - № 4. - С. 72–78.
45. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
46. Возианова Ж. И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж. И. Возианова // Сучасні інфекції. - 2007. - № 4. - С. 4–9.
47. Возианова Ж. И. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами / Ж. И. Возианова, Н. Ч. Корчинский // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 332–336.
48. Возіанова Ж. І. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів $\alpha 2a$ інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2002. - № 3. – С. 34–43.
49. Возіанова Ж. І. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2001. - № 2. – С. 52–65.
50. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // Журнал практичного лікаря. – 2002. - № 6. – С. 7–14.
51. Возможности интерферонотерапии при хроническом гепатите С с нормальным уровнем трансаминаз / Н. В. Воронкова, Н. П. Блохина, Е.

И. Келли [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. - № 11. – С. 12–15.

52. Воробьев А. А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А. А. Воробьев // ЖМЭИ. – 2002. - № 4. – С. 93–98.

53. Вяльцева Ю. В. Роль апоптозу при інфекційних хворобах / Ю. В. Вяльцева // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 1. – С. 57–63.

54. Гаврилов Б. В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б. В. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Л. М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–123.

55. Гайдук А. Вірусний гепатит С: роль у виникненні хронічної печінкової патології / А. Гайдук, І. Гайдук, С. Гланц // Галицький лікарський вісник. – 1997. - Т. 4, № 1. – С.111–112.

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

57. Гариб Ф. Ю. Эффект синергизма в индукции интерферона и противовирусном действии саногена, беталейкина и циклоферона / Ф. Ю. Гариб, А. П. Ризопулу, Т. У. Арипова // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 1-2. – С. 47–56.

58. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 53–63.

59. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування / Л. Л. Громашевська, А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський [та ін.] // Методичні рекомендації, 2 видання. – К., 2007. – 33 с.

60. Гепатит С: механизмы многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса / С. Н. Соринсон, Н. А. Селиванов,

- О. В. Корочкина [и др.] // Клиническая медицина. - 1997. - № 10. - С. 27–30.
61. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита / Т. Н. Лопаткина, Д. Т. Абдурахманов, П. Е. Крель [и др.] // Гепатологический форум. – 2005. - № 1. – С. 20–23.
62. Гири́н С. В. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы организма при индуцированном мутационном процессе, вызванном острым действием сульфата никеля / С. В. Гири́н // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 4 (10). - С. 21–25.
63. Голубовская О. А. Доступность и гарантированность лечения вирусного гепатита С / О. А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 15–18.
64. Горбаков В. В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С / В. В. Горбаков // Российские медицинские вести. - 1998. - № 2. - С. 46–52.
65. Горбаков В. В. Клинико-морфологические варианты и возможности специфической терапии вирусного гепатита С / В. В. Горбаков, В. В. Квасовка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1996. - Т. 6, № 1. - С. 29–32.
66. Городин В. Н. Цитокиновый профиль и клеточные факторы иммунитета у больных лептоспирозом / В. Н. Городин // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С. 91.
67. Господарський І. Я. Алгоритм індивідуалізованого підбору індукторів ендogenousного інтерферону у хворих на хронічні вірусні гепатити / І. Я. Господарський // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. – С. 31–34.
68. Господарський І. Я. Ефективність застосування імунофану у хворих на хронічний гепатит С із супутньою кріоглобулінемією / І. Я. Господарський // Інфекційні хвороби. – 2006. - № 1. – С. 21–25.
69. Господарський І. Я. Зв'язок кріопатії з предикторами формування

цирозу і первинного раку печінки у хворих на хронічний гепатит С / І. Я. Господарський // Одеський медичний журнал. – 2005. - № 4. – С. 30–32.

70. Господарський І. Я. Кріопатії як прогностичний фактор формування фібро- і канцерогенезу у хворих на хронічний гепатит С / І. Я. Господарський // 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. 261–263.

71. Господарський І. Я. Цитокіновий баланс у хворих на хронічний гепатит С зі супутньою кріопатією / І. Я. Господарський, М. А. Андрейчин // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, (Харків, 31 березня - 1 квітня 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 67–68.

72. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С / Л. Грачева // Русский Медицинский журнал. - 1997. - Т. V, № 23. - С. 16–17.

73. Гріднєв О. Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 5. – С. 80–83.

74. Громашевская Л. Л. Биохимические исследования при болезнях печени / Л. Л. Громашевская // Журнал практического врача. - 1996. - № 1. - С. 24–28.

75. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганный системная патология / Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 97–101.

76. Громашевская Л. Л. Биохимические исследования при гепатите С: решенные и нерешенные вопросы / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1998. - № 3. - С. 3–9.

77. Громашевська Л. Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболічної інтоксикації» в організмі / Л. Л. Громашевська // Лабораторна

діагностика. - 1997. - № 1. - С.11 –15.

78. Громашевська Л. Л. Деякі зауваження до дослідження активності амінотрансфераз і тлумачення його результатів у хворих з патологією печінки / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. - 1997. - № 2. - С.7 –10.

79. Громашевська Л. Л. Питання біохімічних досліджень при хронічному гепатиті С / Л. Л. Громашевська // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2000.- Вип. 9. - Кн. 4. - С. 53–56.

80. Громашевська Л. Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2006. - № 1 (35). – С. 3–12.

81. Громашевская Л. Л. Нарушение метаболических процессов во внеклеточном матриксе, их регуляции при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке больных хроническим гепатитом С / Л. Л. Громашевская, Л. Л. Пинский // Лабораторная диагностика. – 2004. - № 4. - С. 3–10.

82. Громашевська Л. Л. Рівень цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки / Л. Л. Громашевська // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 1. – С. 66–68.

83. Громова А. Ю. Полиморфизм генов семейства ІЛ-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–12.

84. Громова Н. И. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратами интерферона и рибавирина / Н. И. Громова, Б. П. Богомолов // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С. 96–97.

85. Губергриц Н. Б. Хронические гепатиты и циррозы печени.

Современная классификация, диагностика и лечение / Н. Б. Губергриц. – Донецк: ООО «Лебедь», 2002. – 164 с.

86. Гук-Лешневська З. О. Аутоімунний тиреоїдит як можливий позапечінковий прояв вірусного гепатиту С / З. О. Гук-Лешневська, О. В. Стасишин, М. В. Панчишин // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 189–192.

87. Гураль А. Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. - К., 2000. - Вип.9. - Кн. 4. - С. 56–60.

88. Дадали В. А. Процессы перекисного окисления липидов в организме и природные антиоксиданты / Под ред. Ю. Гичева, Э. Огановой. - Новосибирск, 1999. – С. 240–263.

89. Деєв В. А. Індуктори інтерферонів / В. А. Деєв, М. П. Завелевич, С. Л. Рибалко // Лабораторна діагностика. – 2005. - № 1 (31). – С. 59–63.

90. Дегтярева И. И. Обоснование применения гепатопротекторов-антиоксидантов в комплексном лечении хронических гепатитов различной этиологии / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, С. В. Скопиченко // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. - К., 2000. - Вип. 9. - Кн. 4. - С. 64–68.

91. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. - Т. 2, № 3. – С. 20–33.

92. Дерматоміозит як позапечінковий прояв гепатиту С / Г. А. Мартинюк, Л. В. Мороз, Л. М. Новак [та ін.] // 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. 280–283.

93. Дефлер Шушпан. Фиброз печени: патогенез, диагностика,

лечение / Дефлер Шушпан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. - № 4. – С. 72–74.

94. Деякі особливості впливу інтерфероногену “Аміксин” на показник імунного статусу у хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, К. Л. Сервецький, О. М. Усиченко [та ін.] // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 158–159.

95. Динамика качества жизни у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. Ю. Ганчо [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С. 131.

96. Динаміка показників імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит С / В. М. Козько, О. Є. Бондар, Г. О. Соломенник, О. М. Вінокурова // 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. 40–42.

97. Дмитриева Е. В. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С / Е. В. Дмитриева, Е. Ю. Москалева, Е. С. Северин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. - № 5. – С. 7–13.

98. Дрижак В. І. Роль вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку та клінічному перебігу первинного раку печінки / В. І. Дрижак, М. А. Андрейчин, Ю. В. Угляр // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. - С. 10–17.

99. Дрижак В. І. Клініко-морфологічні особливості цирозу-раку печінки / В. І. Дрижак, Ю. В. Угляр, В. Д. Николук // Інфекційні хвороби. - 2006. - № 1. – С. 18–20.

100. Дьяченко А. А. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики і терапії / А. А. Дьяченко, А. Д. Вовк,

А. Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2005. - № 1. - С. 62–73.

101. Дьяченко А. А. Вирусный гепатит С: этиопатогенез и иммунопатология / А. А. Дьяченко, З. И. Красовицкий, А. Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2001. - № 2. – С. 66–75.

102. Дьяченко А. А. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С / А. А. Дьяченко, З. И. Красовицкий, А. Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2001. - № 3. – С. 17–25.

103. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.

104. Ершов Ф. И. Интерфероны (к 40-летию открытия) / Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 1998. - № 6. – С. 247–252.

105. Ершов Ф. И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов / Ф. И. Ершов // Вестник Российской АМН. – 2006. - № 9-10. – С. 45–50.

106. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

107. Ефективність аміксину в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікітін, О. М. Усиченко, О. О. Буйко[та ін.] // Інфекційні хвороби – загальномедична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2006. - С. 85–87.

108. Жданов К. В. Взаимосвязи между АлАТ, вирусемией и некоторыми субпопуляциями лимфоцитов при ХГС / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, Д. М. Шахманов // Материалы Юбилейной Российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина, (Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 г.). - СПб., 2007. – С. 239.

109. Жданов К. В. Маркеры активной вирусной репликации у больных со скрыто протекающими хроническими формами вирусных гепатитов В и С / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, П. П. Коршунов // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т.VII, № 5. - С. 21-25.

110. Железнова Г.Ф. Механизмы взаимодействия возбудителя инфекции и иммунной системы хозяина // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 69–77.

111. Журкин А. Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных хроническим гепатитом С / А. Т. Журкин, С. А. Фирсов, М. В. Маркова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. - № 5. – С. 28-31.

112. Журкин А. Т. Особенности функционирования иммунной системы у больных различными формами гепатита С / А. Т. Журкин, С. А. Фирсов, Н. В. Тюренкова // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С. 139.

113. Завелевич М. П. Современные представления о системе интерферона / М. П. Завелевич, В. А. Деев, С. Л. Рыбалко // Лабораторная диагностика. – 2004. - № 4. - С. 65–72.

114. Закиров И. Т. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты хронических вирусных гепатитов : автореф. дис. на соискание ученой степени д -ра мед. наук : спец. 14.00.10 "Инфекционные болезни" / И. Т. Закиров. - С-Пб., 2002. – 22 с.

115. Застосування флогензиму і циклоферону у хворих на хронічний гепатит С / В. М. Козько, В. Г. Ткаченко, Г. О. Соломенник [та ін.] // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб : матеріали наук.-практ. конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, (Тернопіль, 30 травня – 1 червня 2005 р.). – Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2005. – С. 44–46.

116. Звягинцева Т. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в очаге кожной раны, вызванной радиационным и механическим воздействием / Т. В. Звягинцева // Экспериментальна і

клінічна медицина. – 2000. - № 1. – С. 44–48.

117. Звягинцева Т. В. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Т. В. Звягинцева, А. И. Чернобай, Джордж М. Дехер // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 1 (7). – С. 49–51.

118. Значение TGF- β_1 при вирусном гепатите С / Г. В. Сапронов, Е. А. Коган, М. Х. Турьянов М.Х. [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. - С. 339.

119. Значення імунологічних показників для активності процесу у хворих на хронічний гепатит С / В. М. Козько, Г. О. Соломенник, О. Є. Бондар [та ін.] // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 104-105.

120. Значення рівня зв'язування інтерфероногену Аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко [та ін.] // 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. 65–67.

121. Ивашкин В. Т. Прогресс в изучении и терапии хронических вирусных гепатитов / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - № 5. - С. 22–26.

122. Игнатов В. А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом / В. А. Игнатов // Сучасна гастроентерологія. – 2001. - № 3. – С. 59–61.

123. Игнатова Т. М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т. М. Игнатова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 3 (29). – С. 46–55.

124. Игнатова Т. М. Факторы прогрессирования хронического

гепатита С / Т. М. Игнатова // Гепатологический форум. – 2005. - № 1. – С. 11–17.

125. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести / О. В. Масалова, А. Г. Абулмеджидова, К. В. Моргунов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2003. - № 4. – С. 15–19.

126. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека / В. Г. Конусова, Е. С. Романова, И. В. Чурилова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. - Т. 2, № 1. – С. 20–27.

127. Иммунодефицитные состояния / [Гофман В. Р., Калинина Н. М., Кетлинский С. А. и др.] ; под ред. – проф. В.С. Смирнова и проф. И.С. Фрейдлин. – СПб: «Фолиант», 2000. – 568 с.

128. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Черноусов, Б. В. Пинегин // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 17–18.

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

130. Індуктори інтерферону – від теорії до практики / М. Я. Співак, О. В. Карпов, Н. М. Жолобак [та ін.] // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65, № 1-2. – С. 191–204

131. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина, Т. И. Серова [и др.] // Терапевтический архив. – 2003. - № 2. – С. 7–9.

132. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А. С. Логинов, Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина [и др.] // Терапевтический архив. - 2001. - № 2. - С. 17–20.

133. Интерфероны пролонгированного действия в лечении хронического вирусного гепатита С / Зайцев И. А., Е. А. Чебалина, Ю. Я. Бабаев [и др.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 266–269.

134. Использование амиксина в комплексной терапии вирусных гепатитов / Е. В. Никитин, К.Л. Сервецкий, Е. Н. Усыченко, Е. М. Усыченко // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 293–297.

135. Использование индукторов интерферона в комплексной терапии вирусного гепатита / Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Е. М. Усыченко, Е. Н. Усыченко // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2000. - Вип. 9. - Кн. 4. - С. 124–128.

136. Использование Ронколейкина в терапии рецидивирующего генитального герпеса / И. В. Князькин, П. Н. Зезюлин, С. В. Филиппов [и др.] // Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии : материалы симпозиума. – С-Пб., 2003. – С. 39–41.

137. Исследование цитокинов при среднетяжелых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии / И. А. Васильева, А. В. Жахов, А. В. Трофимов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 51–57.

138. К вопросу о современной тактике лечения вирусных гепатитов / В. В. Недогода, В. В. Скворцов, З. С. Скворцова [и др.] // Лечащий врач (The Practitioner). – 2002. - № 11. – С. 44–50.

139. Кадиев А. М. Клиническое значение интерлейкинов с противовоспалительной активностью у больных хроническим гепатитом и циррозом печени : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.10 "Инфекционные болезни" / А. М. Кадиев. - Ставрополь, 2000. – 22 с.

140. Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І. З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. - № 1 (31). – С. 7–13.

141. Карпов О. В. ВІЛ-інфекція та інтерферон: молекулярно-біологічні аспекти / О. В. Карпов, М. Я. Співак, О. М. Михайленко. – Київ: Фітосоціоцентр, 2003. – 184 с.

142. Карпов С. Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С. Ю. Карпов, П. Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. - № 1. – С. 14–19.

143. Кашкин К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К. П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - № 11. – С. 21–34.

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

145. Кірієнко В. Т. Вірусний гепатит С і якість життя / В. Т. Кірієнко, І. А. Зайцев, В. О. Мірошніченко // 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. 36–38.

146. Клинико-лабораторная характеристика вирусного гепатита С при различных генотипах HCV / А. В. Козлова, И. Н. Хлопова, С. Г. Чешик [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2000. - № 1. – С. 17–20.

147. Кобрин Т. І. Критерії ефективності інтерферонотерапії у хворих з хронічним гепатитом С за показниками HCV-віремії в динаміці лікування / Т. І. Кобрин // Сучасні інфекції. – 2002. - № 2. – С. 83–86.

148. Козлов В. А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологический и терапевтические проблемы / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 3, № 2. – С.

3–15.

149. Козько В. М. Вплив аміксіну ІС на вміст α -ІФН та ІЛ-2 в сироватці крові хворих на гострі респіраторні захворювання / В. М. Козько, О. І. Могиленець, Г. О. Соломенник // Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології : матеріали наук.-практ. конф., (Харків, 14 листопада 2007 р.). – Харків, 2007. – С. 72–73.

150. Козько В. Н. Содержание СД4-позитивных лимфоцитов периферической крови как прогностический фактор эффективности терапии больных хроническим гепатитом С / В. Н. Козько, А. Е. Бондарь, А. О. Соломенник // Врачебная практика. – 2002. - № 5. – С. 54–58.

151. Козько В. Н. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей у больных вирусным гепатитом С / В. Н. Козько, А. О. Соломенник, А. Е. Бондарь // Лабораторная диагностика. – 2004. - № 4. - С. 25–31.

152. Козько В. Н. Динамика α - и γ -интерферона у больных вирусным гепатитом С / В. Н. Козько, А. О. Соломенник, А. Е. Бондарь // Врачебная практика. – 2002. - № 5. – С. 48–50.

153. Колесник Ю. М. Показатели иммунного статуса у больных HCV-инфекцией в зависимости от репликативной активности вируса / Ю. М. Колесник, Е. В. Рябоконт // Запорожский медицинский журнал. – 2002. - № 5. – С. 10–14.

154. Колесников А. Б. Клинико-биохимические показатели у больных с латентной фазой хронического вирусного гепатита С / А. Б. Колесников // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.). – Харків, 2005. – С. 107–108.

155. Колиш О. И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С / О. И. Колиш // Сучасні інфекції. – 2001. - № 3. – С. 110–115.

156. Комбинированная терапия интроном А и ребетолом

хронического гепатита С / Е. Н. Никулкина, П. Е. Крель, В. В. Карпов [и др.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 297–298.

157. Комбинированное лечение реафероном и йодантипирином больных хроническими вирусными гепатитами В и С / Э. И. Белобородова, М. А. Внушинская, Е. В. Белобородова [и др.]. // Терапевтический архив. – 2005. - № 2. – С. 75–77.

158. Кононенко В. В. Досвід використання пегасису і рибавіріну в лікуванні хронічного гепатиту С / В. В. Кононенко // 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. 46–48.

159. Красавцев Е. Л. Содержание некоторых цитокинов у больных хроническим гепатитом С с различным спектром антител к вирусу гепатита С и морфологическими изменениями / Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, С. В. Жаворонок // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина, (Санкт-Петербург, 29-31 мая, 2007 г.). – СПб, 2007. – С. 257–258.

160. Красникова Т. Л. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез / Т. Л. Красникова, Т. И. Арефьева, Н. Б. Кухтина // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 5. – С. 506–514.

161. Крель П. Е. Осложнения хронического гепатита С на стадии цирроза печени / П. Е. Крель, С. Ю. Карпов, Т. М. Игнатова // Гепатологический форум. – 2005. - № 1. – С. 17-20.

162. Кузнецов В. П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты / В. П. Кузнецов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - № 5. – С. 28–40.

163. Кубанова А. А. Уровень сывороточного фактора некроза опухолей α при различных дерматозах / А. А. Кубанова // Иммунология. –

1998. - № 2. – С. 47–49.

164. Кушнир И. Э. Роль цитокинов в развитии хронических вирусных гепатитов / И. Э. Кушнир // *Врачебная практика.* – 2001. - № 3. – С. 59–62.

165. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

166. Латаш В. Г. Реакция систем комплемента и интерферона на лечение больных хроническим вирусным гепатитом С рекомбинантным интерфероном (реафероном) / В. Г. Латаш, С. И. Кузнецов // *Медицинская иммунология.* – 2004. – Т. 6, № 1-2. – С. 97–106.

167. Латентна фаза хронічного гепатиту С: критерії діагностики і терапевтичної тактики / С. Н. Сорінсон, О. В. Корочкіна, Ю. Є. Жданов [та ін.] // *Інфекційні хвороби.* – 2000. - № 2. – С. 50–55.

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

169. Лобзін Ю. В. Сучасна противірусна терапія хронічного гепатиту С / Ю. В. Лобзін, К. В. Жданов, Д. О. Гусєв // *Інфекційні хвороби.* – 2005. - № 3. – С. 75–82.

170. Логинов А. С. Эффективность фармакотерапии у больных с хронической патологией печени и состояние ферментов антиоксидантной защиты / А. С. Логинов, Б. Н. Матюшин, Г. Н. Якимчук // *Терапевтический архив.* - 1995. - № 2. - С. 3–6.

171. Лукашик С. П. Амиксин – эффективное средство для лечения больных хроническими вирусными гепатитами / С. П. Лукашик, В. М. Цыркунов // *Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.).* – С-Пб., 2003. – С. 213–214.

172. Лучшев В. И. Вирусный гепатит С – глобальная проблема

нашего времени / В. И. Лучшев, В. И. Санин, С. Н. Жаров // Российский медицинский журнал. – 2004. - № 3. – С. 40–45.

173. Лыков А. П. Натуральные киллеры и гемопоэз / А. П. Лыков, В. А. Козлов // Иммунология. – 2001. - № 1. – С. 10–13.

174. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности Амиксина (обзор литературы). 1. Общая характеристика и индукция интерферона / С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 99–106.

175. Ляхов С. А. Механизмы противовирусной активности Амиксина (обзор литературы) (Продолжение) / С. А. Ляхов, Л. А. Литвинова // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 82–86.

176. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита : [практич. рук.] / К. П. Майер ; пер. с нем. ; под ред. А. А. Шептулина. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. - 1999. - 432 с.

177. Малашенкова И. К. Интерфероны и индукторы их синтеза (обзор) / И. К. Малашенкова, Э. Б. Тазулахова, Н. А. Дидковский // Терапевтический архив. – 1998. - № 11. – С. 35–39.

178. Малий В. П. Стан цитокінової регуляції у хворих на хронічний гепатит С / В. П. Малий, О. В. Гололобова // Сучасні інфекції. – 2007. - № 2. – С. 13–17.

179. Малый В. П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты / В. П. Малый, Т. Д. Звягинцева, С. П. Титовский. – Киев, 2005. – 292 с.

180. Малый В. П. Изучение цитокинового статуса у больных острым вирусным гепатитом / В. П. Малый, Т. А. Лядова // Сучасні інфекції. – 2003. - № 3. – С. 9–16.

181. Малый В. П. Индукторы эндогенного интерферона в терапии острых и хронических форм вирусного гепатита С / В. П. Малый, Д. Б. Пеньков // Сучасні інфекції. – 2000. - № 2. – С. 41–46.

182. Малый В. П. Хронический гепатит С: клиника, діагностика,

- лечение / В. П. Малый // Лікування та діагностика. – 2004. - № 2. – С. 18–24.
183. Малышко Е. Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е. Ю. Малышко, Н. А. Константинова, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2001. - № 1. – С. 9–14.
184. Маммаев С. Н. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α -интерфероном / С. Н. Маммаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - № 1. - С. 39–43.
185. Маммаев С. Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии / С. Н. Маммаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 7. – С. 15–18.
186. Марієвський В. Ф. Корекція тромбоцитопенії під час лікування хронічної HCV-інфекції / В. Ф. Марієвський, С. В. Федорченко, Ж. О. Карюк // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 97–101.
187. Маркушева Л. И. Содержание интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных псориазом / Л. И. Маркушева, В. А. Самсонов, А. Г. Саруханова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. - № 10. – С. 17.
188. Масевич Ц. Г. Терапия хронических гепатитов и циррозов печени / Ц. Г. Малевич // Новости фармакотерапии. - 1997. - Т. 3-4. – С 18–23.
189. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита / Э. И. Белобородова, И. В. Савченко, Е. В. Белобородова [и др.]. // Клиническая медицина. – 2005. - № 2. – С. 53–56.
190. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – 278 с.
191. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 5. –

С. 7–13.

192. Миокардит, полимиозит и синдром Рейно у больных хроническим гепатитом С / Т. М. Игнатова, З. Г. Апросина, О. А. Белокриницкая [и др.] // Терапевтический архив - 1999. - Т. 71, № 12. - С. 56–58.

193. Миронов В. Ю. Комплексная терапия хронического гепатита С / В. Ю. Миронов, Б. Н. Пясецкий, В. А. Гудзь // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.). – Харків, 2005. – С. 144–145.

194. Миронов В. Ю. Комбінована противірусна терапія хронічного гепатиту С / В. Ю. Миронов, Б. М. Пясецький, К. Л. Сервецький // 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. 61–63.

195. Мирошниченко В. П. Интерфероны и их индукторы: теоретические и клинические аспекты применения / В. П. Мірошниченко, Г. Ф. Пономаренко, Н. Я. Доценко // Лабораторная диагностика. – 2002. - № 4. – С. 70–76.

196. Мицура В. М. Специфический гуморальный иммунный ответ при хроническом гепатите С на фоне интерферонотерапии / В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев // Материалы VI Российский съезда врачей-инфекционистов, (Санки-Петербург, 29-31 октября, 2003 г.). – С-Пб., 2003. - С. 255.

197. Мороз Л. В. Зв'язок біохімічних та морфологічних ознак фіброзу печінки при хронічних вірусних гепатитах / Л. В. Мороз // Сучасні інфекції. – 2003. - № 3. – С. 16–21.

198. Мороз Л. В. Клініко-морфологічні критерії активності хронічного вірусного гепатиту С / Л. В. Мороз // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 203–206.

199. Морфологические изменения в печени у HCV-инфицированных с

исходно нормальным уровнем аланинаминотрансферазы / Ю. И. Фисенко, В. Г. Воробец, В. Е. Липовский, В. Б. Гноевой // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина, (Санкт-Петербург, 27-29 мая 2007 г.). – С-Пб., 2007. – С. 308.

200. Морфологічні зміни в печінці на різних стадіях хронічного гепатиту С, їх значення для визначення лікування / А. Д. Вовк, Т. В. Лобода, В. І. Янченко [та ін.] // 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. 257– 259.

201. Нагоев Б. С. Оценка состояния прооксидантной и антиоксидантной систем у больных вирусными гепатитами в разные периоды заболевания / Б. С. Нагоев, Ж. Л. Боллоева // 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. 273–274.

202. Нагоев Б. С. Динамика изменений супероксиддисмутазы и каталазы лейкоцитов у больных вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.). – Харків, 2005. – С. 151–152.

203. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишку А.А. – [2-е изд., стереотипное]. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.

204. Нейко Є. М. Вірусологічна діагностика та етіотропна терапія хронічних гепатитів / Є. М. Нейко, Р. С. Новосядлий // Лікування та діагностика. – 2001. - № 3. – С. 28–32.

205. Никитин Е. В. Использование интерферогенов в терапии вирусных инфекций / Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Е. Н. Усыченко //

Сучасні інфекції. – 2005. - № 1. – С. 91–96.

206. Никитин И. Г. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет / И. Г. Никитин // Клиническая медицина. – 1999. - № 6. – С. 33–37.

207. Никитин И. Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита : автореф. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.10 "Инфекционные болезни" / И. Г. Никитин. - Москва, 2000. – 36 с.

208. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2007. – 376 с.

209. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С : метод. рек. Зап. держ. мед. ун-т, Терноп. держ. мед. ак. ім. І.Я. Горбачевського – К., 2005. – 32 с.

210. Опыт комбинированной терапии хронического гепатита С препаратами альфа-интерферона и рекомбинантного интерлейкина-2 / В. М. Мицура, Е. П. Красавцев, С. В. Жайворонок С.В. [и др.] // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 147-149.

211. Опыт применения амиксина в лечении вирусных гепатитов В и С В. Г. Рычков, Ю. Т. Притулина, А. А. Монастырский, И. В. Криворучко // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. – С. 326–327.

212. Опыт применения веро-рибавирина при лечении больных хроническим гепатитом С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, А. В. Лапшин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2003. - № 2 - С. 38–41.

213. Осна Н. Дисбаланс активности Th 1 и 2 – типов в патогенезе хронического гепатита С и возможности его коррекции / Н. Осна, Э. Хагина, Н. Вильгерт // Иммунология. – 1998. - № 6. – С. 40.

214. Особенности биохимических исследований при хроническом гепатите С / Л. Л. Громашевская, Н. В. Татьянко, А. Л. Гураль [и др.] // Журнал практического врача. - 1998. - № 6. - С. 11–14.

215. Особенности клинического течения хронической формы HCV-инфекции и состояние антиоксидантной защиты у беременных / Т. Г. Невзорова, Т. В. Сологуб, М. И. Кулбужева, Н. А. Татарова // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. - С. 270–271.

216. Особенности синтеза цитокинов при хроническом вирусном гепатите С / Е. В. Бавашева, М. Х. Турьянов, О. Н. Ватагина [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября, 2003 г.). – С.-Пб., 2003. – С. 22.

217. Оценка эффективности гепатопротекторов и циклоферона в терапии больных хроническим гепатитом С / О. В. Корочкина, Н. И. Сивухина, М. В. Скрипачева, О. Л. Соболевская // 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. 257.

218. Оцінка показників імунного статусу у хворих на гепатит С / В. П. Малий, А. О. Швайченко, Д. Б. Пеньков, Ю. В. Танчук // Інфекційні хвороби – загально медична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2006. - С. 74–76.

219. Павлов А. И. Этиологические факторы циррозов печени с летальными исходами / А. И. Павлов, С. В. Плюсни, А. И. Хазанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. - № 2. – С. 68–72.

220. Павлова Л. Е. Система интерферона при вирусных гепатитах / Л. Е. Павлова, В. В. Макашова, А. К. Токмалев // Эпидемиология и

инфекционные болезни. – 2000. - № 1. – С. 48–51.

221. ПегИнтрон (Пегинтерферон альфа-2в) / Монография о препарате. – Шеринг-Плау. – 2001.

222. Петров В. А. Индукторы интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций / В. А. Петров, Г. А. Заболотная // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2000. - № 8. – С. 7–12.

223. Пинский Л. Л. Математический анализ иммунологических показателей больных хроническим гепатитом С с наличием и отсутствием HCV-виремии / Л. Л. Пинский // Лабораторная диагностика. – 2002. - № 1. – С. 13–21.

224. Плутенко И. М. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита в норме и при патологии кишечника / И. М. Плутенко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. - № 1. – С. 19–22.

225. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. - № 2. – С. 32–37.

226. Показатели цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С / О. В. Корочкина, Д. М. Собчак, Е. А. Михайлова, Э. А. Монакова // Клиническая медицина. – 2003. - № 9. – С. 49–53.

227. Покровский В. И. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов / В. И. Покровский, Г. И. Непомнящих, Н. П. Толоконская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 4. – С. 364–376.

228. Полукчи О. К. Стан антиоксидантної системи та його клінічне значення у хворих на дифтерію / О. К. Полукчи, В. П. Малий, П. В. Нартов // Інфекційні хвороби. – 2004. - № 4. – С. 19–22.

229. Понежева Ж. Б. Изучение интерферонового статуса у больных хроническим вирусным гепатитом В, С, В+С / Ж. Б. Понежева // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 176–177.

230. Постовіт В. А. Клініка та наслідки вірусного гепатиту С / В. А. Постовіт, М. В. Мандрик // Інфекційні хвороби. - 1996. - № 3. - С. 35–38.

231. Практические рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С // Сучасні інфекції. – 2007. - № 2. – С. 90–103.

232. Предикторы ответа на противовирусное лечение хронического гепатита С // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 51–65.

233. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами / О. Н. Минушкин, С. И. Леонтьев, Л. В. Масловский [и др.] // Гепатология. – 2005. - № 1. – С. 16–23.

234. Применение индуктора интерферонов амиксина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов : метод. рек. – М., 1999. – 39 с.

235. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека / Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин, А.В. Симонова [и др.] – М.: 2001. – 55 с. - (Пособие для врачей-лаборантов).

236. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергєєва [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 3. – С. 23–31.

237. Проблемы цитокиноотерапии инфекционных заболеваний / Ю. Е. Серебрянский, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин [и др.]. – М., 1999. – 108 с.

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

239. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и

других формах патології / М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, Т. П. Оспельникова, Ф. И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 44–47.

240. Продукция цитокинов у больных хроническими вирусным гепатитом С на фоне лечения интерфероном- α / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика . – 2001. - № 8. – С.45–48.

241. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С / Н. Д. Ющук, О.О. Знойко, Н. Х. Сафиуллина, Е. И. Келли // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. - № 1. – С. 9–15.

242. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27-28.02.2002 г.) // Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии колопроктологии. – 2003. - № 2 . – С. 4–12.

243. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

244. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических вирусных гепатитов / Е. В. Никитин, В. Ю. Миронов, Б. Н. Пясецкий, К. Л. Сервецкий // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - Київ, 2000. - Вип. 9. - Кн. 4. - С. 117–120.

245. Рыдловская А. В. Функциональный полиморфизм TNFA и патология / А. В. Рыбловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.

246. Рябоконт Е. В. Оценка клеточных показателей иммунного статуса больных с различными формами HCV-инфекции / Е. В. Рябоконт // Сучасні інфекції. – 2003. - № 1. – С. 19–24.

247. Рябоконт О. В. Вміст CD16+ лімфоцитів у хворих на хронічний

гепатит С залежно від реплікативної активності вірусу / О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2002. - № 4. – С. 26–28.

248. Рябоконт О. В. Цитокиновий статус у хворих на хронічний гепатит С при різних результатах інтерферонотерапії / О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2005. - № 2. – С. 12–15.

249. Рябоконт О. В. Вміст інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на гострі вірусні гепатити та його динаміка на фоні терапії імунофаном / О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби. – 2005. - № 4. – С. 46–48.

250. Рябоконт О. В. Показники імунного статусу та їх значення для оцінки ефективності інтерферонотерапії у хворих на хронічний гепатит С / О. В. Рябоконт, М. А. Андрейчин, Ю. М. Колесник // 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. 307–310.

251. Рябоконт Е. В. Содержание в сыворотке крови цитокинов Тх 1 т Т х 2 типов у больных хроническим гепатитом С в зависимости от репликативной активности вируса / Е. В. Рябоконт, Ю. М. Колесник // Лабораторная диагностика. – 2002. - № 4. – С. 11–13.

252. Рябоконт О. В. Показники клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С з різним рівнем активності трансаміназ у сироватці крові / О. В. Рябоконт, Ю. М. Колесник // Запорізький медичний журнал. – 2003. - № 4. – С. 7–9.

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

254. Рябоконт О. В. Вміст трансформуючого фактору росту 1β і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію / О. В. Рябоконт, Ю. М. Колесник, В. О. Таманський // Лабораторна діагностика. – 2003. - № 3. – С. 6–9.

255. Сафонов А. Д. Метаболические и иммунные взаимосвязи в патогенезе ОБГВ, HCV-инфекции и их сочетанной формы : автореф. дис. на соискание научной степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.10 "Инфекционные болезни" / А. Д. Сафонов. - С-Пб., 1998. – 36 с.

256. Свободно-радикальное окисление липидов, антиоксидантная система у больных остеомиелофиброзом / М. Ю. Аношина, Н. Н. Третьяк, М. В. Язовдик [и др.] // Лабораторная диагностика. – 2003. - № 3. – С. 27–33.

257. Свободнорадикальное окисление липидов и показатели антиоксидантной системы у больных миелоидной лейкемией / Л. М. Исакова, Н. Н. Третьяк, М. Ю. Аншина [и др.] // Лабораторная диагностика. – 1999. - № 4 (10). – С. 21–25.

258. Семенов Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / А. Т. Семенов // Вирусные гепатиты. – 2000. - № 1. – С. 3–9.

259. Сепиашвили Р. И. Иммуотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2001. - № 2 (1). – С. 39–45.

260. Сепиашвили Р. И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 2, № 3. – С. 325–331.

261. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.

262. Сепиашвили Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 5–14.

263. Серов В. В. Хронический вирусный гепатит / В. В. Серов, 3. Г. Апросина. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.

264. Серологическое исследование эпитопов белка NS5 вируса гепатита С и их значение для клиники и диагностики / И. В. Круглов,

О. О. Знойко, М. П. Финогенова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 1. – С. 14–17.

265. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику / А. С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 431–438.

266. Симбирцев А. С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. - № 4. – С. 9–14.

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

268. Симбирцев А. С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии / А. С. Симбирцев // Аллергология и иммунология. – 2003. - № 2. – С. 62–63.

269. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.

270. Симбирцев А. С. Цитокины – медиаторы защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Материалы междунар. научно-практ. школы-конф. «Цитокины. Воспаление. Иммунитет», (Санкт-Петербург, 23-26 июня 2002 г.). – Цитокины и воспаление . – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 38–39.

271. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 1. – С.9–17.

272. Система гемостаза у больных вирусным гепатитом С / Е. Б. Новоженина, Е. Н. Кузнецова, А. М. Полякова, И. Л. Данильянц // Клиническая медицина. – 1996. - № 1. - С. 38–40.

273. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном- α / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина [и др.] // Терапевтический архив. - 2002. - № 2. - С. 37–41.

274. Система цитокинов у больных хроническими диффузными

заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина [и др.] // Иммунология. – 2001. - № 1. – С. 46–49.

275. Скворцов В. В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // Гепатология. – 2003. - № 3. – С. 7–13.

276. Скляр Л. Ф. Концентрация сывороточных интерферонов при хроническом вирусном гепатите В и С и их коррекция / Л. Ф. Скляр // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. – С. 357.

277. Скляр Л. Ф. Оценка апоптоза клеток печени в зависимости от морфологических изменений при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) / Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова, А. Ли // Материалы Юбилейной Российской научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения С. П. Боткина, (санкт-Петербург, 27-29 мая 2007 г.). – С-Пб., 2007. – С. 289–290.

278. Славянская Т. А. Цитокиновый статус у больных хроническим бронхитом / Т. А. Славянская, М. В. Чихладзе // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 81.

279. Собчак Д. М. Оценка показателей цитокинового спектра у больных хроническим гепатитом С при лечении препаратами интерферона- α / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина, Э.А. Монакова // Терапевтический архив. – 2005. - № 2. – С. 70–72.

280. Собчак Д. М. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С при различной гистологической активности / Д. М. Собчак, Э. А. Монакова // Клиническая медицина. – 2004. - № 4. - С. 49–52.

281. Современные представления о первичном билиарном циррозе / Л. Ю. Ильченко, Е. В. Голованова, Т. М. Царегородцева [и др.] // Терапевтический архив – 2005. - №.2. – С. 50–54.

282. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в

сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени / С. Н. Маммаев, Ю. О. Шульпекова, А. А. Левина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 5. – С. 30–34.

283. Содержание цитокинов Th1 и Th2 – типа в сыворотке урови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, А. Н. Силков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2001. - № 1 . – С. 57–61.

284. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. - СПб.: ТЕЗА, 1998. - 325 с.

285. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при хроническом гепатите С низкой активности / С. Ю. Карпов, П. Е. Крель, Т. Н. Лопаткина [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. - № 2. – С. 59–65.

286. Спивак Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко. - Киев: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.

287. Субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови и содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом С+В / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, В. С. Кожевников [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2002. - № 1 . – С. 42–48.

288. Сукманський О. І. Цитокіни – нова система біорегуляторів / О. І. Сукманський // Вісник стоматології. – 2003. - № 3. – С. 69–74.

289. Th1- цитокины при хронических формах вирусных гепатитов В и С / Л. С. Приймаги, В. Т. Тефанова, Т. Г. Талло [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2002. - № 3. – С. 23–27.

290. Тактика противовирусного лечения острых и хронических

вирусных гепатитов на современном этапе / Д. Н. Емельянов, О. Ю. Свириденко, В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин // Гепатология. – 2004. - № 4. – С. 42–48.

291. Телегін Д. Є. Неінвазивні методи оцінки гістологічної активності на стадії фіброзу хронічного гепатиту С / Д. Є Телегін // Інфекційні хвороби – загально медична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2007. - С. 105–107.

292. Терапевтична ефективність глутаргіну у хворих на гострі та хронічні гепатити / В. В. Бондарева, О. І. Гостіщева, В. Г. Савельєв [та ін.] // Інфекційні хвороби – загально медична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль : "Укрмедкнига", 2006. - С. 13–15.

293. Тищенко М. С. Ронколейкин в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С / М. С. Тищенко, М. Ю. Серебряков, И. Н. Белявская // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. – С. 380.

294. Тодоріко Л. Д. Цитокіни – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л. Д. Тодорко, К. В. Рихліцька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 91–96.

295. Тотолян А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А. А. Тотолян // Иммунология. – 2001. - № 5. – С. 7-15.

296. Тугуз А. Р. Динамика содержания TNF, IL-1 β , IL-6, IL-4 IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка / А. Р. Тугуз // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 1. – С. 59–61.

297. Тутельян А. В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты / А. В. Тутельян //

Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С.289–299.

298. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нарушений у больных вирусным гепатитом С / М. Н. Алленов, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 6–8.

299. Фадеенко Г. Д. Факторы прогрессирования фиброза печени / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 1 (33). – С. 74–80.

300. Фактор некроза опухолей и его рецепторы: современное состояние исследований и клиническое применение / Н.М. Пустошилова, Н. И. Путинцева, В. П. Романов, Г. М. Сысоева // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124, № 2. – С. 169–184.

301. Фактор некроза опухоли α при хронических вирусных гепатитах: патогенетическая роль, пути фармакологической коррекции / А. В. Ягода, И. И. Гейвандова, И. М. Шубиев, Д. С. Супрунева // Иммунология. – 2000. - № 2. – С. 36–38.

302. Факторы вируса в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В. В. Серов, Н. В. Бушуева, Т. М. Игнатова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. - № 4. – С. 12–21.

303. Физиологические функции фактора некроза опухолей и лимфотоксина, продуцируемых отдельными типами клеток иммунной системы – макрофагами, гранулоцитами и лимфоцитами / С. А. Недоспасов, А. В. Туманов, С. И. Гривенников, Д. В. Купраш // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1–8.

304. Флисяк Р. Совместное действие интерферона альфа с рибавирином на биомаркеры плазмы при фиброзе печени у больных с хроническим гепатитом С / Р. Флисяк, Т. В. Лапиньски, Д. Прокопович // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-

Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. - С. 407.

305. Фрейдлин И. С. Интерлейкин–12 – ключевой цитокин иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. – 1999. - № 4. – С. 5–9.

306. Фролов В. М. Синдром "метаболической" интоксикации в клинике инфекционных болезней та його взаємозв'язок з імунними показниками / В. М. Фролов // 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. 319–321.

307. Фролов В. М. Оптимізація лікування хронічного гепатиту С на підставі концепції «метаболической интоксикации» професора Л. Л. Громашевської / В. М. Фролов, Я. А. Соцька, Г. О. Куцина // Інфекційні хвороби – загально медична проблема : матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.). – Тернопіль : "Укрмедкнига", 2006. - С. 110–112.

308. Фролов В. М. Опыт лечения больных хроническим вирусным гепатитом С / В. М. Фролов, Н. И. Хомустьянская // Проблемы клиники, диагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.) – Харків, 2005. – С. 224–225.

309. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы / Р. М. Хаитов. - М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.

310. Хаитов Р. М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2001. - № 4. – С. 4–6.

311. Харченко Н. В. Природні біоантиоксиданти та печінка / Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 6. – С. 79–85.

312. Харченко Н. В. Диагностика и лечение хронических гепатитов / Н. В. Харченко // Лікування та діагностика. – 1999. - № 1. – С. 9–15.

313. Харченко Н. В. Хронические гепатиты: достижения, нерешённые

проблемы / Н. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 1. - С. 50–54.

314. Харченко Н. В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н. В. Харченко // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2001. Вип. 32. – С. 504–509.

315. Харченко Н. В. Применение новых форм препаратов эссенциальных фосфолипидов в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. В. Харченко, В. В. Харченко // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 325–332.

316. Харченко Н. В. К вопросу о классификации, профилактике и лечении хронических гепатитов / Н. В. Харченко, В. В. Харченко, Т. В. Лобода // Журнал практичного лікаря. - 1999. - № 3. - С. 25–27.

317. Хронический вирусный гепатит С: структурно-метаболический и цитогенетический статус лимфоцитов / И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, Н. В. Токарева [и др.] // Материалы VI Российской съезда врачей-, (Санкт-Петербург, 29-31 октября, 2003 г.). - С-Пб., 2003. – С. 268–269.

318. Хронический гепатит С / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков, О. А. Эттингер, В. М. Волынкина // Российский медицинский журнал. - 1998. - № 5. - С. 12–17.

319. Хронічні хвороби печінки: проблеми прогресування цирозу / І. В. Євстигнєєв, В. І. Чорний, О. М. Капшученко, В. М. В'язовська // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 2 (40). – С. 103–107.

320. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

321. Циклоферон в клинической практике : Метод. рек. для врачей / Под ред. проф. В.А. Исакова. – С-Пб., 2003. – 56 с.

322. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В. И. Совалкин, Г. Р. Бикбавова, Н. А. Жуков [и др.] //

Гепатология. – 2005. - № 1. – С. 4–7.

323. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени / Е. Р. Черных, Н. М. Старостина, О. Ю. Леплина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 539–546.

324. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите С / Г. В. Сапронов, Е. А. Коган, М. Х. Турьянов [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов, (Санкт-Петербург, 29-31 октября 2003 г.). – С-Пб., 2003. – С. 339–340.

325. Цитокины в иммунореабилитации инфекционных больных / Ю. Е. Серебрянский, С. С. Афанасьев, Л. А. Денисов, О. В. Рубальский // Военно-медицинский журнал. – 1999. - № 3. – С. 41–50.

326. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / Е. Б. Жибурт, Н. Б. Серебряная, И. В. Каткова, В. В. Дьякова // Терра Медика Нова. – 1996. - № 3. – С. 11–14.

327. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / В. В. Новицкий, Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова [и др.] // II Всемирный конгресс по иммунопатологии и аллергии, (Москва, 14-17 мая 2004 г.). Аллергология и иммунология. - 2004. – Т. 5, № 1. – С. 112-113.

328. Чекнев С. Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки / С. Б. Чекнев // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 27–32.

329. Шарара А. Гепатит С / А. Шарара, С. Хант, Дж. Гамильтон // Международный журнал медицинской практики. - 1997. - № 2. - С. 35–47.

330. Шевченко Л. Ю. Интерферон-система. Молекулярно-біологічні аспекти / Л. Ю. Шевченко // Інфекційні хвороби. – 2007. - № 2. – С. 69–73.

331. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Д. Дули ; пер. с англ. - М.: Гэотар-медицина, 1999. - 859 с.

332. Шкурба А. В. Деякі особливості перебігу вірусного гепатиту С /

А. В. Шкурба // Лікарська справа. - 1998. - № 8. - С. 140–141.

333. Шуляк В. І. Стан перекисного окислення ліпідів у гострий період менінгіту та менінгоенцефаліту / В. І. Шуляк // Сучасні інфекції. – 2003. - № 1. – С. 70–73.

334. Экспрессия генов и продукция основных регуляторных цитокинов при вирусном гепатите С / С. В. Сенников, Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10–13.

335. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатита С / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, (Харків, 31 березня - 1 квітня 2005 р.) – Харків, 2005. - С. 69–70.

336. Эффективность интерферонотерапии у больных с хроническим вирусным гепатитом С / В. П. Малый, Д. Б. Пеньков, Ю. В. Танчук, А. А. Швайченко // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів : зб. праць наук.-практ. конф., (Харків, 2005 р.). – Харків, 2005. – С. 136–138.

337. Эффективность сочетанного применения противовирусных препаратов и курортных факторов при хроническом вирусном гепатите С / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыгина, А. Н. Ижа // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 5 (31). – С. 24–27.

338. Юлдашева И. А. Изменение иммунного статуса и перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой / И. А. Юлдашева // Иммунология. – 2002. - № 2. – С. 107–109.

339. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

340. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк ; пер. з пол. ; за ред. проф. В. В. Чоп'як. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 672 с.

341. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - № 3. – С. 7–13.
342. Ярилин А. А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов / А. А. Ярилин // Цитокины и воспаление. – 2003. - Т. 2, № 1. – С. 3–11.
343. Яхонтова О. И. Вирусный гепатит С. Профилактика, диагностика и лечение / О. И. Яхонтова, Л. Н. Валенкевич, М. Э. Шубина // Российский медицинский журнал – 1999. - № 1. – С. 52–55.
344. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase / C. – K. Hui, T. Belaye, K. Montegrade, T. L. Wright // Journal Hepatology. – 2003.- Vol. 38. – P. 511–517.
345. Activities of superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases / S. Ozenirler, C. Tuncer, O. Ongun [et al.] // Ge. Pharmacol. – 1994. – Vol. 25. – P. 1349-1351.
346. A doseranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C / P. Glue, R. Rouzier-Panis, C. Raffanel [et al.] // J. Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 647–653.
347. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa 2-b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy / G. Sarraco G., A. Olivero, A. Ciancio [et al.] // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P. 959–966.
348. Activation of nuclear factor kappa B in hepatitis C virus infection: implication for pathogenesis and hepatocarcinogenesis / D. Tai, S. Tsai, Y. Chen [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 656–664.
349. Afdhal N. H. Immunology and pathogenesis of hepatitis C virus / N. H. Afdhal // American Association for the study of liver diseases. 51st Annual meeting and postgraduate course. Day 1 — October 27, 2000.

350. Afdhal N. H. Evaluation of liver fibrosis: A concise review / N. H. Afdhal, D. Nunes // *American Journal Gastroenterology*. – 2004 Vol. 27. – P. 1704–1713.

351. Alfa interferon treatment of hepatitis C virus RNA-positive patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels / A. L. Silverman, D. L. Piquette, C. L. Filipiak [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1997. - № 92. - P. 1793–1795.

352. An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease / R. C. Read, N. J. Camp, F. S. di Giovine [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182. – P. 1557–1560.

353. Antonasi S. Costimulatory molecules and cytotoxic T cells in chronic hepatitis C: defense mechanisms devoted to host integrity or harmful events favoring liver injury progression? A review / S. Antonaci, O. Shiraldi // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. – 1998. – Vol. 20. – P. 455–472.

354. Baggiolini M. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines / M. Baggiolini, B. Dewald, B. Moser // *Adv. Immunology*. – 1994. – Vol. 55. – P. 97–179.

355. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // *J. Clin. Investigations*. – 2005. – Vol. 115. – P. 209–218.

356. Bedossa P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. - 1996. - No. 24. - P. 289–293.

357. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? Poynard T., Ratziu V., Benhamou Y [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1146–1148.

358. Biron C. A. Interferons α and β as immune modulators – a new look/ C. A. Biron // *Immunity*. – 2000. – Vol. 14. – P. 661–664.

359. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // *American Heart. Journal*. - 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.

360. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C / N. Boyer, P. Marcellin // *Journal Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 98-112.
361. Brerchot C. Molecular mechanisms of hepatitis B and C viruses related to liver carcinogenesis / C. Brerchot // *Hepato-Gastroenterology*. – 1998. - № 45. - P. 1189–1196.
362. CD30 induction and cytokines profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T-lymphocytes / R. P. Woitas, M. Lechmann, G. Jung [et al.] // *Immunol.* – 1997. – Vol. 159. – P. 1012–1018.
363. Chang K. M. Immunopathology of hepatitis C. Springer Seminar. / K. M. Chang, B. Reherman, F. V. Chisari // *Immunopathology*. – 1997. – Vol. 19. – P. 57-68.
364. Chen S. L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S. L. Chen, T. R. Morgan // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. - № 3. – P. 47–52.
365. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection / X. G. Fan, W. E. Liu, C. Z. Li [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 1998. – Vol. 7. – P. 295–297.
366. Clerici C., Distrutti E., Gentili G. Интерферон плюс урсодезоксихолевая кислота против монотерапии интерфероном при лечении хронического гепатита C / C. Clerici, E. Distrutti, G. Gentili // *Minerva Med.* – 1997. – Vol. 88. – P. 219-225.
367. Clinical and morphologic features in HCV asymptomatic “carriers”/ K. Zhdanov, Y. Lobzin, S. Mukomolov [et al.] // *J. Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, № 1. - P. 214.
368. Consensus Statemant. EASL International Consensus Conferense on hepatitis C // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 956-961.
369. Correlations between virologic and histologic responses in chronic hepatitis C patients: Analyses from a large international comparative study of alpha-interferon therapy / M. Rizzetto, R. Goldin, P. Marcellin [et al.] // *J. Hepatol.* - 1996. –N. 24. - P. 57.

370. Cribier B. Porphyrie cutanee tardive: liens avec le virus de l'hepatite C / B. Cribier // *Press Med.* – 1997. – Vol. 26, № 12. – P. 572-576.

371. Cytokines and growth factors in renal disease / I. L. Noronha, Z. Niemir, H. Stein [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10 (6). – P. 775–786.

372. Czaja A. J. Histological Findings in Chronic Hepatitis C with Autoimmune Features / A. J. Czaja, H. A. Carpenter // *Hepatology.* - 1997. - Aug; 26 (2). - P. 459–466.

373. Dam-Larsen S. Histology and prognosis in fatty liver patient / S. Dam-Larsen // *Hepatology.* – 2004. – Vol 40 (suppl. 1). – P. 170.

374. Decrease in hepatic CD 56 (+) T cells and alpha 24 (+) natural killer T. cells in chronic hepatitis C viral infection / T. Deignan, M. P. Curry, D. G. Doherty [et al.] // *Journal Hepatology.* – 2002. – Vol. 37 (1). – P. 101–108.

375. Decrease of CD 56 (+) T cells and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma / N. Kawarabayashi, S. Seki, K. Hatsuse [et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32 (Suppl. 5). – P. 962–969.

376. Di Bisciegli A. A new aspects of diagnosis and treatment of chronic viral hepatitis / A. Di Bisciegli // *J. Hepatology.* – 2000. – Vol. 34. – P. 1345–1351.

377. Di Bisciegli A. M. Chronic hepatitis C viral infection in patients with normal serum alanine aminotransferases / A. M. Di Bisceglie // *Am. J. Med.* - 1999. – Vol. 107 (6B). - P. 52S–55S.

378. Diagnostic value of platelet derived growth factor-BB, transforming growth factor- β 1. matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in serum and peripheral blood mononuclear cells for hepatic fibrosis / B. B. Zhang, W. Cai Min, H. L. Weng [et al.] // *World J. Gastroenterology.* – 2003. – P. 2490–2496.

379. Different cytokine profiles of intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections / A. Bertoletti, M. M. D'Elia, C. Boni [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 193–199.

380. Differential induction of serum interleukin-6 and -12 by interferon-alpha and -beta administration in chronic hepatitis C patients / M. Kido, N. Kumagai, K. Toda [et al.] // *Hepatol. Res.* - 2003. - Vol. 27, № 2. - P. 101–108.

381. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C. Dinarello // *Blood*. – 1996. - Vol. 87. – P. 2095–2147.

382. Dinarello C. Inflammatory cytokine antagonist / C. Dinarello. - Philadelphia, 1994. – P. 1-20.

383. Dinarello C. Role of pro and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. Dinarello // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 1997. – Vol. 11 (3). – P. 91–103.

384. Dinarello C. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 antagonist / C. Dinarello // *Int. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol 16 (5-6). – P. 457–499.

385. Dumoulin F. L. Hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / F. L. Dumoulin, U. Spengler, T. Sauerbruch // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1997. - Nov; 9 (11). - P. 1063–1065.

386. Early addition to ribavirin to interferon in chronic hepatitis C not response to interferon monotherapy / A. Bellobuono, L. Mondazzi, S. Tempini [et al.] // *Journal Hepatology*. - 2000. – Vol 33, № 3. - P. 463–468.

387. Effects of combination therapy with Interferon and Ofloxacin on chronic type C hepatitis: a pilot study/ M. Tsutsumi, A. Takada, S. Takase, M. Sawada // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1996. - Nov, 11:11. - P. 1006–1111.

388. Effects of interferon therapy on fibrosis serum markers in HCV-positive chronic liver disease / L. Mazzoran, G. Tamaro, M. A. Mangiarotti [et al.] // *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998. - Feb; 10 (2). - P. 125–131.

389. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinaemia / L. E. Adinolfi, R. Utili, R. Zampino, [et al.] // *European Journal of Gastroenterology-Hepatology*. - 1997. - Nov; 9 (11). - P. 1067–1072.

390. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, J. McHutchison [et al.] // *Hepatology*. - 2003. - Vol. 38. - P. 75–85.

391. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells / X. Liu, H. Wu, F. Liu [et al.] // *Zhonghua Yan. Zang. Bing. Za. Zhi.* – 2001. – Vol. 9. – P. 15–17.

392. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis / J. Galsky, G. Bansky, T. Holubova, J. Konig // *J. Clin. Gastroenterology*. - 1999. - Apr; 28 (3). - P. 249–253.

393. Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus / M. Malaguarnera, F. Di, M. A. Romeo [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 211–215.

394. Enhanced expression of interleukin-6 in chronic hepatitis C / Y. Oyanagi, T. Takahashi, S. Matsui [et al.] // *Liver*. – 1999. – Vol. 19. – P. 464–472.

395. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C / W. G. Bennett, Y. Inoue, J. R. Beck [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - No. 127. – P. 855–865.

396. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States / J. B. Wong, G. M. McQuillan, J. G. McHutchison, T. Poynard // *American J. Public Health*. – 2000. – Vol. 90, № 10. – P. 1562–1569.

397. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV-RNA titer in patients with chronic hepatitis C / S. McCormick, Z. D. Goodman, C. L. Maydonovitch, M. H. Sjogren // *Am. J. Gastroenterol.* - 1999. - № 94. - P. 1321-1328.

398. Expansion of peripheral blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic hepatitis C virus infection / M. P. Curry, L. Golden-Mason, N. Nolan [et al.] // *Journal Hepatology*. - 2000. - Jan; 32 (1). - P. 121–125.
399. Expression rate of cytokine mRNA in the liver of chronic hepatitis C: comparison with chronic hepatitis / R. Fukuda, S. Satoh, X. T. Nguyen [et al.] // *J. Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 30. – P. 41–47.
400. Extrahepatic manifestation in hepatitis C virus infection / D. Olteanu, M. Argesanu, L. Radu [et al.] // *Rom. J. Intern Medicine*. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 69–81.
401. Falk-Ytter Y. The Risk of Percutaneous Liver Biopsy / Y. Falk-Ytter, McCullough // *To the Editors. Lancet*, 2000. – P. 764.
402. Fan X. Determination of serum cytokines in individuals with HCV infection / X. Fan, W. Liu, C. Li // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. – 2001. – Vol. 14 (12). – P.145–147.
403. Ferrari C. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / C. Ferrari, S. Urbani, A. Penna A. // *J. Hepatol*. – 1999. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 31–38.
404. Foster G. Пегилированные интерфероны: химические и клинические различия / G. Foster // *Клиническая гепатология*. – 2005. - № 1. – С. 36–40.
405. Gadranel J. F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey / J. F. Gadranel, P. Rufat, F. Degos // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 477–481.
406. Goodman S. Interferons: cell signaling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures / S. Goodman, L. Didcock, R. E. Randall // *J. Gen. Virol*. - 2000. - Vol. 81. - P. 2341–2364.
407. Gordon S. C. Extrahepatic Manifestation of Hepatitis C / S. C. Gordon // *Dig. Diseases*. – 1996. – Vol. 14. – P. 157–168.

408. Hayashi K. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C after interferon therapy / K. Hayashi, T. Kumada, S. Nakano // *Hepatogastroenterology*. – 2002. – Vol. 49 (44). – P. 508–512.

409. HCV RNA levels in hepatocellular carcinomas and adjacent non-tumorous livers / S. Dash, R. Saxena, J. Myung [et al.] // *J. Virol. Meth.* – 2000. – Vol. 90 (1). – P. 15–23.

410. Hepatitis C virus core protein-induced loss of LZIP function correlates with cellular transformation / D.-Y. Jin, H.-L. Wang, Y. Zhou [et al.] // *EMBO J.* – 2000. – Vol. 19. – P. 729–740.

411. Hepatitis C virus NS5A protein protects against TNF-alpha mediated apoptic cell death / A. K. Ghosh, M. Majumder, R. Steele [et al.] // *Virus Res.* – 2000. – Vol. 67. – P. 173–178.

412. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical findings / G. Barrbaro, G. Di Lorenzo, A. Asti [et al.] // *American Journal Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 94. – P. 2198–2205.

413. Histological and virological featured and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (USACC)/ C. Puoti, R. Castellaci, F. Montagnese [et al.] // *J. Hepatology*. – 2002. – Vol. 37. – P. 117–123.

414. Hurme M. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasms kevels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 beta genes / M. Hurme, S. Santilla // *Eur. J. Immunology*. - 2001. – Vol. 28. – P. 2598–2606.

415. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis / S. Perrrier, C. Coussediere, J. J. Dubost [et al.] // *Clinical Immunopathology*. – 1998. – Vol. 87. - P. 309–313.

416. IL-1 β and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasms levels / N. Buchs, F. S. Giovine, T. Silvestri [et al.] // *Genes Immunol.*- 2001. – Vol. 2. - P. 222-227.

417. Imbalance of IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist mRNA in liver tissue from hepatitis C virus (HCV)-related chronic hepatitis / L. Gramantieri, A. Casali, D. Trere [et al.] // *Clin. Exp. Immunology*. – 1999. – Vol. 115. – P. 515–520.
418. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma / Y. Nakamoto, L. G. Guidott, C.V. Kuhlen [et al.] // *J. Exp. Med.* - 1998. - № 188. – P. 341–350.
419. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / A. J. Freeman, G. Marinos, R. A. French, R. A. Lloyd // *Immunol. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 79. – P. 515–536.
420. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. McHutchison, M. Manns [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1303–1313.
421. Inhibition of ex vivo proinflammatory cytokine secretion in fatal mycobacterium tuberculosis infection / J. S. Friedland, J. S. Hartley, C. G. Hartley [et al.] // *Clinic. Exp. Immunol.* – 1995. – Vol. 100. – P. 233–238.
422. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein / D. R. Taylor, S. T. Shi, P. R. Romano [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 285. – P. 107–110.
423. Interferon alfa –2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy / O. Lo. Lacono, A. Castro, M. Diego [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2000. - № 14 (4). - P. 463–469.
424. Interferon for hepatitis C / C. Puoti, A. Magrini, T. Stati [et al.] // *Lancet*. - 1997. - Vol. 349, № 9049. - P. 398–399.
425. Interleukin-8 stimulates human immunodeficiency virus type 1 replication and is a potential target for antiretroviral therapy / B. R. Lane, K. Lore, P. J. Bock [et al.] // *J. Virol.* - 2001. – Vol. 75. - P. 5812–5822.
426. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis / B. Hutyrova, P. Pantelidis, J. Drabek [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, Suppl. 2. – P. 148-151.

427. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and rheumatoid arthritis / Y. H. Lee, H. J. Kim, Y. H. Rho [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2004. – Vol. 24. – P. 133–136.

428. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) is an acute phase protein / C. Galay, M. F. Smith, D. Edlen, W. P. Arend // *J. Clin. Investigations.* – 1997. – Vol. 99. – P. 2930–2939.

429. Interleukin-6 protects liver against warm ischemia / reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent / C. A. Camargo, J. F. Madden, W. Gao [et al.] // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26. – P. 1513–1520.

430. Interleukin-10 haplotype associated with increased level of hepatocellular carcinoma / H. D. Shin, B. L. Park, L. H. Kim [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* - 2003. – Vol. 12, № 8. - P. 901–906.

431. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C / J. G. McHutchuson, E. R. Gordon, Schiff [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 1998. - Vol. 339, № 21. – P. 1485–1492.

432. Intrahepatic expression of proinflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C / R. Fukuda, N. Ischimura, S. Ischiyama [et al.] // *Liver.* – 1996. – Vol. 16. – P. 390–399.

433. Ji W. Interleukin-10 (IL-10) levels in serum and culture supernatants of peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B / W. Ji, H. Wang, C. Feng // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 211–213.

434. Kawakami Y. Increased frequency of interferon-gamma-producing peripheral blood CD4⁺ T cells in chronic hepatitis C virus infection / Y. Kawakami, S. Nabeshima, N. Furusyo // *Am. J. Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 95. – P. 227–232.

435. Kenneth J. S. Cytokines and the liver / J. S. Kenneth, W. L. Nicholas, C. Lisa // *J. Hepatology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1120–1132.

436. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis / M. G. Neuman, J. P. Behamou, I. M. Malkiewicz [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2002. – Vol. 9. – P. 134–140.
437. King C. L. Ig E production in human helminth infection: reciprocal interrelationship between IL-4 and IFN- γ / C. L. King, C. C. Low, T. B. Nutwan // *J. Immunology.* - 1993. – Vol. 150. - P. 1873–1880.
438. Kinnman N. In situ expression of transforming growth factor-beta 1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C / N. Kinnman, U. Andersson, R. Hultcrantz // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1294–1300.
439. Knittel T. Transforming growth factor -1 beta -regulated gene expression of 1 to cells / T. Knittel, T. Janneck, L. Muller // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 24 (2). – P. 352–356.
440. Koff R. S. Interferon-a for chronic hepatitis C: reducing the uncertainties / R. S. Koff // *Ann. Intern. Med.* 1997. - № 127. - P. 918–920.
441. Koff R. S. Extrahepatic manifestation of hepatitis C and the association with alcohol liver disease / R. S. Koff, J. L. Dienstag // *Semin. Liver Dis.* – 1995. – Vol. 18, № 1. – P. 101–109.
442. Koutouras J. Reactive oxygen metabolites and upper gastrointestinal diseases / J. Koutouras, D. Chatzopoulos, C. Zavops // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, № 39. - P. 743–751.
443. Koziel M. J. Cytokines in Viral Hepatitis / M. J. Koziel // *Sem. Liver Disease. Theme Medical Publishers.* – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 157–169.
444. Large M. K. Supression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence / M. K. Large, D. J. Kittlesen, Y. S. Hahn // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 931–938.

445. Lau J. Y. N. Hepatitis C virus: From epidemiology and molecular virology to immunobiology / J. Y. N. Lau // *Ibid.* - 1994. - Vol. 20. - P. 760–762.
446. Lauer G. M. Hepatitis C virus infection / G. M. Lauer, B. D. Walker // *New England J. Medicine.* – 2001. – Vol. 345 (1). – P. 41–52.
447. Lazarenko L. Production of interferons and changes of the lymphocyte subpopulation phenotype in peripheral blood at cervical papillomavirus infection / L. Lazarenko, M. Spivak, L. Kryvokhatska // *Folia Microbiol.* – 2002. – 47 (6). – P. 747–752.
448. Levels of malondialdehyde-deoxyguanosine in the gastric mucosa: relationship with lipid peroxidation, ascorbic acid, and *Helicobacter pylori* / S. M. Everett, R. Singh, C. Leuratti C. [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2001. – Vol. 10. – P. 369–376.
449. Lindsay K. L. Introduction to the therapy of hepatitis C / K. L. Lindsay // *Hepatology.* - 2002. – Vol. 36. – S114–S120.
450. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 1998. – Vol. 106 (Suppl. 5). – P. 1229–1234.
451. Live *Borrelia burgdorferi* preferentially activate interleukin-1 β gene expression and protein synthesis over the interleukin-1 receptor antagonist / L. C. Miller, S. Isa, E. Vannier [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 906–912.
452. Lock G. Liver histology in hepatitis C: correlation with different biochemical and virological parameters / G. Lock, A. Knoll, S. Hoyer // *Med. Clin.* – 2000. – Vol. 15. – P. 603–607.
453. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy / P. Marcellin, N. Boyer, A. Gervais [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 1997. - № 127. - P. 875–881.

454. Maher J. J. Cytokines: overview / J. J. Maher // *Seminars in Liver Diseases*. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 109–115.
455. Main J. Treatment of chronic viral hepatitis / J. Main, B. McCarron, H. C. Thomas // *Antiviral Chem Chemother*. – 1998. - № 9. – P. 449–60.
456. Major M. E. The molecular virology of hepatitis C / M. E. Major, S. M. Feinstone // *Hepatology*. - 1997. - № 25. - P. 1527–1538.
457. Manns M.P., Paumgartner G., Leuschner U. eds. Immunology and Liver. Falk Symposium 114, 2000. – 396 p.
458. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease / P. Marcellin // *J. Hepatology*. – 1999. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. 9–16.
459. Marousis C. G. Serum interleukin-4 and IL-10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection / C. G. Marousis, M. Reisser, D. R. Nelson // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 1307–1320.
460. Mechanisms and Therapy of Hepatic Fibrosis: Report of the AASLD single Topic Basic Research Conference / S. L. Friedman, J. Jacquelyn, Maher, Bissell Montgomery // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 1403–1408.
461. Montano-Loza A. Pathogenesis of hepatitis C virus infection / A. Montano-Loza, J. Meza-Junco, J. M. Remes-Troche // *Revista de investigacion clinica*. - 2001. - Vol. 53 - P. 561–568.
462. Mouradpour D. Современные и развивающиеся методы лечения гепатита C / D. Mouradpour, H. E. Blum // *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatology*. - 1999. - № 11(11). – P. 129–143.
463. Moussalli J. Management of hepatitis C / J. Moussalli, P. Opolon, T. Poynard // *J. Viral Hepatitis*. - 1998. - № 5 (2). - P. 73–82.
464. Naoumov N. V. Studies of IL-12 in hepatitis C virus infection / N. V. Naoumov // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117. – P. 1012–1014.
465. Nasir T. Apoptosis and pathogenesis of viral hepatitis C an update / T. Nasir, H. S. Azona, H. E. Kaiser // *In vivo*. – 2000. – Vol. 14. – P. 297–300.

466. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels / M. Persico, E. Persico, R. Suozzo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118 (4). – P. 760–764.

467. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials / Z. Dibbs, J. Thornby, B. G. White [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiology*. – 1999. – Vol. 33, № 7. – P. 1935–1942.

468. Nelson D. R. Host immune response in hepatitis C virus infection / D. R. Nelson, J. Y. Lau // *J. Viral Hepat.* – 2001. – Vol. 8. – P. 26–34.

469. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide / A. Casini, E. Ceni, R. Calzano [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – P. 361–367.

470. Nicola N. A. *Guidebook to Cytokines and their Receptors* / N. A. Nicola (Ed.). – Oxford University Press, 1994. – 284 pp.

471. Opal S. M. Anti-inflammatory cytokines / S. M. Opal, V. A. De Palo // *Chest*. – 2000. – Vol. 117, № 4. – P. 1162–1172.

472. Oppenheim J. *Cytokine Reference* / J. Oppenheim, M. Feidman (Eds.). – Academic Press, London, 2000. – 2015 pp.

473. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C / A. Par, E. Roth, G. Rumi [et al.] // *Orv. Hetil*. – 2000. – Vol. 23. – P. 1655–1659.

474. Pape G. R. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus / G. R. Pape, T. J. Gerlach, H. M. Diepolder // *J. Viral Hepat.* – 1999. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 36–40.

475. Patel K. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients / K. Patel, J. McHutchinson // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – Vol. 2 (8). – P. 1307–1315.

476. Pathogenesis of hepatitis B and C-induced hepatocellular carcinoma / R. Idilman, N. De Maria, A. Colantoni, D. H. Van Theil // *J. Viral. Hep.* – 1998. - № 5. – P. 285–299.
477. Pawlotsky J. M. Mechanism of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C / J. M. Pawlotsky // *Antiviral. Res.* - 2003. - Vol. 59. - P. 1–11.
478. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis / E. Heathcote, M. Shiffman, S. Cooksley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343 (23). – P. 1673–1680.
479. Peginterferon Alpha-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection / M. W. Fried, M. L. Schiffman, R. Reddy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (13). – P. 975–982.
480. Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin Compared with Interferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C: Randomized Trial / M. P. Manns, J. G. McHutchison, S. Gordon [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358 (9286). – P. 958–965.
481. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver disease: diagnostic and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // *J. Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. S12–S36.
482. Plasma transforming growth factor beta-1 concentrations in patients with chronic viral hepatitis / Y. Murawaki, Y. Nishimura, Y. Ikuta [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998. – Vol. 13, № 7. - P. 680–684.
483. Polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection / S. Barrett., M. Colins, M. Kenney [et al.] // *Journal Medical Virology.* – 2003. – Vol. 71, № 2. – P. 212–218.
484. Predictive factors of fibrosis progression in patients with mild hepatitis C / L. Serfaty, A. M. Bonnard, J. Chretien [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol. 34. – P. 355–363.

485. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha / E. A. Akriviadis, L. Xanthakis, C. Navrozidou, A. Papadopoulos // *Journal of Clinical Gastroenterology*. - 1997. - Dec; 25 (4). - P. 612–618.

486. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection / A. Alberti, F. Noventa, L. Benvenuto [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 961–964.

487. Production of interleukines 10 and 12 by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in chronic hepatitis C virus (HCV) infection / S. Kakumu, A. Okumura, T. Ishikawa [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 137–143.

488. Prognosis of chronic hepatitis C: results of large prospective cohort study / C. Niederau, S. Lange, T. Heitges [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 1687-1695.

489. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in United States / G. L. Davis, J. E. Albright, S. Cook [et al.] // *Hepatology*. - 1998. - № 28 (4, pt2). - P. 390A.

490. Pruitt J. H. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients with sepsis syndrome / J. H. Pruitt, M. B. Welborn // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 3282–3288.

491. Reduced ex vivo Interleukin-8 production by neutrophils in Septic and nonseptic systematic inflammatory response syndrome / Ch. Marie, J. Muret, K. Fitting [et al.] // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 3439–3446.

492. Regev A. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection / A. Regev // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2614–2618.

493. Rehermann B. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus / B. Rehermann // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 242. – P. 299–325.

494. Relationship between superoxide dismutase (SOD) and viral liver disease / T. Inagaki, K. Katoh, S. Takiya [et al.] // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 27. – P. 382–389.

495. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C / M. M. Haber, A. B. West, A. D. Haber, A. Reuben // *Am. J. Gastroenterol.* - 1995. - № 8. - P. 1250–1257.

496. Relationship of the genomic complexity of hepatitis C virus with liver disease severity and response to interferon in patients with chronic HCV genotype 1b infection / F. X. Lopez-Labrador, S. Ampurdanes, M. Gimenez-Barcons [et al.] // *Hepatology*. - 1999. - Mar; 29 (3). - P. 897–903.

497. Reyes G. R. The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis / G. R. Reyes // *J. Biomedical Sci.* – 2002. – Vol. 9. – P. 187–197.

498. Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients / A. R. Tambur, J. W. Ortegell, Z. Ben-Ari [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 71, № 10. – P. 1475–1480.

499. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis / A. M. Gressner, R. Weiskirchen, K. Breitkopf, S. Dooley // *Front. Biosci.* – 2002. – Vol. 7. – P. 793–807.

500. Russian experience in screening, analysis and clinical application of novel interferon inducers / E. B. Tsasulakhova, O. V. Parshina, T. S. Guseva, F. I. Ershov // *J. Interferon and Cytokine research*. – 2001. – Vol. 21 (2). – P. 65–73.

501. Sass Wolfgang. Урсодезоксихолевая кислота – эффективное средство лечения холестатических заболеваний печени и вирусного гепатита C / Wolfgang Sass // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія*. - 2000. - № 1. - С. 69–71.

502. Sen G. C. Viruses and interferons / G. C. Sen // *Annu. Rev. of Microbiol.* – 2001. – Vol. 55. – P. 255–281.

503. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Reiser, C. G. Marousis, D. R. Neison [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 471–478.

504. Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis / T. Masumoto, K. Ohkuda, K. Yamamoto [et al.] // *Hepatogastroenterol.* – 1998. – Vol. 45. – P. 1630–1634.

505. Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study / Y. S. Huang, S. J. Hwang, C. Y. Chang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* – 1999. – Vol 62. – P. 327–333.

506. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W. M. C. Rosenberg, M. Voelker, R. Thiel [et al.] // *J. Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1704–1713.

507. Schalm S. W. Interferon-Ribavirin combination therapy for chronic HCV / S. W. Schalm // *Dig. Dis. Sci.* - 1996. - Dec; 41 (12). - P. S 131–S 134.

508. Sharma R. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 / R. Sharma, A. J. Coats, S.D. Anker // *Int. J. Cardiology.* – 2000. – Vol. 72, № 2. – P. 175–186.

509. Schawager I. Effect of human recombinant cytokines on the production of macrophage procoagulant activity / I. Schawager, T. W. Jungi // *Blood.* – 1994. – Vol. 83 (1). – P. 152–160.

510. Shifts in interleukin-4 and interferon-production by T cells of patients with elevation Ig E levels and the modulatory effects of these lymphokines on sputaneous Ig E synthesis / F. Rousset, J. Robert, M. Andary [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – Vol. 87. – P. 58–69.

511. Semiquantitative analysis of intrahepatic cytokine mRNAs in chronic hepatitis C / F. L. Dumoulin, A. Bach, L. Leifeld [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175. – P. 681–685.

512. Shiffman M. L. Relationship between biochemical, virological and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C / M. L.

Sciffman, C. M. Hoffmann, E. B. Thompson // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26 (3). – P. 780–785.

513. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity / P. Mathurin, J. Moussalli, J. F. Cadranel [et al.] // *Hepatology*. - 1998. - № 27. - P. 868–872.

514. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity / H. Zylberberg, A. C. Rimaniol, C. Pol [et al.] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 705–709.

515. Song W. A quantitative analysis of IL-6m RNA expression of peripheral blood monocyte cell in patients with chronic hepatitis B / W. Song, F. Zhang, Z. Li // *Shonghua Yan Zang Bing Za Zhi*. – 2000. – Vol. 8, № 6. – P. 346–347.

516. Strader D. B. Assld practice guideline: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D. Strader, T. Wright, D. L. Thomas // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39.– P. 1147–1171.

517. T helper, cytotoxic T lymphocyte, NK cell and NK- T cell subpopulations in patients with chronic hepatitis C / R. Amaraa, H. Mareckova, P. Urbanek [et al.] // *Folia Microbiology (Praha)*. – 2002. – Vol. 47 (6). – P. 717–722.

518. Tarlow J. K. Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) gene polymorphism and early and late-onset psoriasis / J. K. Tarlow, M. G. Kork // *Br. J. Dermatol.* 1997. – Vol. 136. – P. 14–148.

519. Teitelbaum S. L. Bone reception by osteoclasts / S. L. Teitelbaum // *Science*. – 2000. – Vol. 289. – P. 1504–1508.

520. Thampanitchawong P. Liver biopsy: complications and risk factors / P. Thampanitchawong, T. Piratvisuth // *World J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 5. – P. 301–304.

521. The effect of HLA alleles on response to interferon therapy in patient with chronic hepatitis C / I. Kikuchi, A. Ueda, K. Mihara [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998. - Oct; 10 (10). – P. 859–863.

522. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C / M. Yano, H. Kumada, M. Kage [et al.] // *Hepatology.* - 1996. - № 23. - P. 1334–1340.

523. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? / B. Goodgame, N. J. Shaheen, J. Galanko, H. B. El-Serag // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. - № 98. – P. 2535–2542.

524. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C / D. R. Nelson, R. P. Gonzales-Peralta, K. Qian [et al.] *J. Viral Hepat.* – 1997. – Vol. 4. – P. 29–35.

525. Treatment of chronic hepatitis C with interferon with or without ursodeoxycholic acid: a randomized prospective trial / M. F. Abdelmalek, M. E. Harrison, J. B. Gross [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology.* - 1998. - Mar; 26 (2). – P. 130-134.

526. Triple therapy with amantadine in treatment – native patients with chronic hepatitis C / T. Berg, B. Kronenberger, H. Hinrichsen [et al.] // *Hepatology.* -2003. – Vol. 37. - P. 1359–1367.

527. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects / H. Zylberberg, M. L. Chaix, C. Rabian [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - May; 26 (5). - P. 1104–1106.

528. Tumor necrosis alpha production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease / K. Yoshioka, S. Kakumu, M. Arao [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 10. – P. 769–773.

529. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C / E. Larrea, N. Garcia, C. Qian [et al.] // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 210–217.

530. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy / P. B. Barnes, D. Cattrerjee, P. Brennan [et al.] // *Infect. Immunology*. – 1992. – Vol. 60. – P. 1441–1446.

531. Use of α and γ interferons and their receptors and their functions and relations / Use, G. Lutfalla, K. E. Mogensen // *J. Interferon and Cytokine Res.* – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 3–26.

532. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Bonacini, G. Hadi, S. Govindarajan [et al.] // *American Journal Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 99, № 4. – P. 1302–1304.

533. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 218–224.

534. Vanderheyden M. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure / M. Vanderheyden, E. Kersschot, W. J. Paulus // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 747–752.

535. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon-alpha 2a / Zeuzem S., Feinman V., Rasenack J. [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343 (23). – P. 1666–1672.

536. Virus de l'hépatite C: manifestations extrahepatiques // *Press Med.* - 1997. - Vol.26, № 21. - P. 1013-1028.

537. Willson R. A. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis / R. A. Willson // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92, № 1. – P. 4–14.

538. Witkin S. S. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease / S. S. Witkin, S. Gerber, W. D. Ledger // *Clin. Infect. Dis.* - 2002. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 204–209.

539. Wright T. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis / T. Wright // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 185–194.

540. Yoshida H. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients / H. Yoshida, Y. Arakawa, M. Sata // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 483–491.

541. Yoshie O. Chemokines in immunity / O. Yoshie // *Adv. in immunol.* – 2001. – Vol. 78. – P. 57–110.

542. Zein N. Interferons in the management of viral hepatitis / N. Zein // *Cytokines, Cell Mol Ther.* – 1998. - № 4. – P. 229–241.

543. Zeuzem S. Различия частоты вирусологического ответа на интерферонотерапию у больных хроническим гепатитом С: кто хуже отвечает на лечение? / S. Zeuzem // *Клиническая гепатология.* – 2005. - № 2. – С. 29–38.

544. Zhu H. Interleukin-1 inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by activation of extracellular regulated kinase pathway / H. Zhu, C. Liu // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, № 9. – P. 5493–5498.

545. Zlotnik A. Chemokines: a new classification system and their role in immunity / A. Zlotnik, O. Yoshie // *Immunity.* – 2000. – Vol. 12. – P. 121–127.