

ции противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, а также ИФН- γ .

Ключевые слова: цитокины, спонтанная продукция, митогениндуцированная продукция, иммунокомпетентные клетки, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром

SUMMARY

CYTOKINE SYNTHESIS FUNCTION OF PERIPHERAL BLOOD IMMUNE CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME

Bychkova S.A.

Ukrainian medical military academy

There were examined the 118 patients with COPD, combined with MS, aged 51,3 \pm 4,2 years old, among them

75 with the second stage of COPD, combined with MS, and 43 persons with the first stage of COPD, combined with MS. It was determined, that the high serum level of inflammatory cytokines and TGF- β were combined with there increased intact and mitogen induced production, the level of TNF- α and IL-6 syntheses did not depend on the COPD stage. It was also determined that patients with COPD, combined with MS, had the decrease level of intact and mitogen induced IL-4, IL-10 and IFN- γ production.

Key words: cytokines, intact production, mitogen induced production, immune cells, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗА УМОВИ СУПУТНЬОГО АВТОІМУННОГО СИНДРОМУ

ГОСПОДАРСЬКИЙ І.Я., ВОЛИНЕЦЬ К.В., ГРУШКО В.В.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

За даними ВООЗ, понад 1 млрд. людей у світі інфіковані вірусами гепатитів В і С [1]. Враховуючи значну розповсюдженість і часті несприятливі висліди цих інфекцій, проблема їх терапії є важливим завданням практичної охорони здоров'я [2, 3].

Основними засобами етіотропної терапії у таких пацієнтів залишаються препарати інтерферону (ІФН) [2]. При застосуванні усталених схем лікування, які складаються з комплексу на основі пглібованого інтерферону, рибавірину і, за необхідністю, інгібітора протеази, на сьогодні забезпечують феноменально високу частоту вилікованості у пацієнтів з різними генотипами вірусу – аж до 90% [4].

Але при підрахунку цих показників зазвичай беруться так звані «ідеалізовані когорти» пацієнтів, тобто такі хворі, які мають намір лікуватися (мотивованість, достатньо високий комплаєнс та рівень соціальності), а також відсутність протипоказань до лікування, передусім – терапії інтерферонами. Насправді на практиці достатньо часто трапляються пацієнти з такими протипоказаннями, передусім – автоімунним синдромом. За даними літератури [5, 6, 7], від 20 до 40% пацієнтів з тривалістю захворювання понад 2 роки мають лабораторні маркери автоімунізації, найчастіше – антитіла до щитоподібної залози, антинуклеарні антитіла, ревмофактор тощо. При цьому відсоток пацієнтів з лабораторними і/

або клінічними проявами автоімунізації зростає пропорційно тривалості анамнезу гепатиту, досягаючи цифри 60-80% при давності захворювання 10 і більше років. Одним із ключових патогенетичних механізмів формування автоімунізації стає змішана криоглобулінемія. За даними різних авторів, криоглобуліни виявляються в усіх чи практично в усіх пацієнтів з хронічним гепатитом С та автоімунним синдромом [6, 7].

Оскільки імунотропні ефекти інтерферонів суттєво підсилюють автоагресію, ряд автоімунних захворювань і станів є абсолютними або відносними протипоказаннями до противірусної терапії хронічного гепатиту С. На жаль, на сьогодні не існує єдиної стратегії ведення таких пацієнтів. Одним із варіантів є застосування глюкокортикоїдів. Проте їх призначення не забезпечує тривалого позитивного клінічного і лабораторного ефекту, у той же час має суттєві побічні впливи – імуносупресія, підсилення реплікації вірусу С, пришвидшення прогресування патологічних змін у печінці тощо. А на тлі інтерферотерапії глюкокортикоїди взагалі не працюють, що унеможливує проведення чи продовження лікування інтерферонами [7].

Значні сподівання покладали на застосування інших засобів – нестероїдних протизапальних засобів, кетотіфену тощо. Але, на жаль, ці медикаменти не проявили достатнього лікувального впливу. Дещо перспективнішим виявилось за-

стосування гормонів щитоподібної залози, але воно має певний лікувальний ефект лише на процеси автоімунізації до щитоподібної залози [6].

Часто лікарі вибирають вичікувальну тактику, але такий підхід не забезпечує зниження рівня автоімунізації і не впливає на процес прогресування фібротичних явищ у печінці. Саме тому у більшості таких випадків призначають найрізноманітніші схеми лікування на основі гепатопротекторів. У деяких з них (біофлавоноїдні препарати) є доведений вплив на цитоліз, у інших – ще й виражений вплив на фібротичні процеси і баланс цитокінів (амінокислотні гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота). Натомість є дані про те, що застосування значної частини гепатопротекторів може опосередковано пришвидшити реплікацію вірусу, оскільки блокує цитоліз інфікованих гепатоцитів клітинами імунної системи. Є також обґрунтовані побоювання щодо можливості підсилення окремими гепатопротекторами автоімунних проявів [8, 9].

З метою вивчення тривалого впливу гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит С з супутніми автоімунними проявами ми вивчили ефективність застосування біофлавоноїдів і амінокислотних гепатопротекторів у таких пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами було проліковано 32 пацієнтів з хронічним гепатитом С без ознак цирозу та супутньої патології печінки та жовчовивідних шляхів, віком від 26 до 67 років. Пацієнти за випадковим принципом були рандомізовані на дві групи, кожна з яких отримувала один із двох гепатопротекторів. Перша група з 16 чоловік приймала біофлавоноїд карсил (силімарин, Сафарма) по 1 таблетці 35 мг тричі на добу протягом 6 місяців, друга (16 пацієнтів) – гепа-мерц (L-орнітин-L-аспартат, Мерц) по 3 грами перорально тричі на добу протягом того ж часу.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність хронічного гепатиту С тривалістю не менше 2 років;
- реплікація вірусу від 100 тис. до 1 млн. копій на мл;
- позитивні результати обстеження на антинуклеарні антитіла;

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність цирозу печінки;
- терапія препаратами інтерферонів на час спостереження чи в минулому;
- коінфекція HBV і ВІЛ.

Пацієнтам проводили комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження до початку лікування, через 3 і через 6 місяців. Біохімічні показники функції печінки визначали

загальноприйнятими методами, маркери HCV і автоантитіла (ревмофактор, анти-LKM антитіла, антинуклеарні антитіла) визначали імуноферментним методом, HCV-RНК – методом полімеразної ланцюгової реакції як у сироватці крові, так і у кріореципітаті запропонованим нами методом [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що біофлавоноїди, які входять до препаратів чортополоху, можуть ефективно конкурувати з токсинами і прозапальними цитокінами за зв'язування з рецепторами гепатоцитів. За рахунок цього вони мають суттєвий мембраностабілізуючий і антиоксидантний вплив на гепатоцити з виразним протизапальним компонентом. Є дані літератури про вплив біофлавоноїдів на пригнічення 5-ліпоксигеназного шляху (особливо – на лейкотрієн B₄), а також їх зв'язування з вільними радикалами кисню. Вони також пришвидшують процеси синтезу структурних і функціональних білків і фосфоліпідів у гепатоцитах, відновлюють енергетичні процеси [8].

У свою чергу, орнітин бере участь в циклі сечовини на етапі синтезу цитруліну і є стимулятором карбамоїлфосфатсинтети I. Утилізує амонійні групи в синтезі сечовини і активує процеси знешкодження аміаку. Знижує концентрацію аміаку в плазмі крові, сприяє нормалізації кислотно-основної рівноваги організму, сприяє продукції інсуліну і соматотропного гормону, покращує білковий обмін. Орнітин за участі орнітиндекарбоксилази перетворюється в путресцин, на основі якого потім синтезуються спермідин і спермін, котрі знаходяться в усіх клітинах органів і локалізовані в основному у ядрі. Вони входять в склад хроматину і беруть участь в реплікації ДНК, їх концентрація значно збільшується в період активного поділу клітин та росту тканин [11], саме завдяки цьому він проявляє сильний регенераторний ефект, зокрема – на гепатоцити.

Аспартат включається в цикл сечовини (на етапі синтезу аргінінсуццинату); є субстратом для синтезу глутаміну, бере участь у зв'язуванні аміаку в перивенозних гепатоцитах, мозку, інших тканинах; стимулює синтез глутаміну в м'язах, перивенозних гепатоцитах. Також має стимулюючу дію на неактивні чи уражені клітини печінки, стимулює регенерацію, покращує енергетичні процеси в ушкодженій тканині печінки. Відомо, що поєднання орнітину з аспартатом протягом багатьох років успішно застосовувалось при лікуванні захворювань печінки, зменшуючи прояви печінкової енцефалопатії [11, 12]. На тлі прийому цих амінокислот відмічається зниження печінкових ензимів котрі вказують на запальну активність, збільшується синтез білків. Низкою кліні-

цистів було відмічено, що при гострому токсичному ураженні печінки використання L-орнітин-L-аспартату приводило до стрімкої нормалізації клініко-лабораторних показників, котру неможна було пояснити тільки фармакологічною дією L-орнітин-L-аспартату. На думку вчених, даний ефект можливий тільки за рахунок нормалізації печінкової гемодинаміки. Зміни з боку судинної системи пов'язаний із особливостями обміну орнітину в орнітиновому циклі, який в процесі біотрансформації аміаку в сечовину впливає на кількість аргініну. Це призводить до фізіологічного та сталого його збільшення. Це дає можливість змінювати рівень оксиду азоту та покращувати мікроциркуляцію, що являється додатковим поясненням динаміки репаративних процесів і гемодинамічних процесів

В даний час L-орнітин-L-аспартат застосовується здебільшого при лікуванні захворювань печінки, що супроводжуються розвитком печінкової енцефалопатії. Численними дослідженнями було показано, що препарат сприяє зниженню концентрації аміаку завдяки посиленню синтезу сечовини (на 80%) і посилення синтезу глютаміну, зменшуючи прояви печінкової енцефалопатії.

Тому останнім часом його все частіше почали застосовувати при інших типах ураження печінки, зокрема – при механічній жовтяниці не пухлинного генезу, неалкогольних стеатогепатитах, токсичних ураженнях печінки тощо.

При порівнянні лабораторних показників функції печінки у хворих до лікування (табл. 1) можна відзначити відсутність достовірної різниці по всіх досліджуваних показниках ($P > 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка лабораторних показників функції печінки після 6 місяців лікування гепатопротекторами

Група	Білірубін, мкмоль/л		АлАТ		АсАТ	
	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.
1-а, n=16	20,2+ 4,4	21,2+ 1,7	82,5+ 7,9	30,4+ 2,1+	71,8+ 6,8	24,4+ 3,3+
2-я, n=16	21,4+ 3,1	18,9+ 1,9	87,4+ 6,1	34,3+ 2,5+	75,8+ 7,8	38,1+ 2,4+*

Примітки: 1. + – достовірність різниці з показником до лікування ($P < 0,05$);
2. * – достовірність різниці з показником у 1-й групі ($P < 0,05$).

Протягом усього часу проведення лікування гепатопротекторами концентрація білірубину суттєво не змінювалася в обидвох групах. Що стосується активності сироваткових трансаміназ, то спостерігалися суттєве зниження цих показників в обох групах. У хворих 1-ї групи

(біофлавоноїди) виявлене виражене активності АлАТ ($P < 0,05$) і АсАТ ($P < 0,05$). У 2-й групі (орнітин) ці показники теж зменшувалися.

Паралельно з дослідженням біохімічної функції печінки проводили визначення показників імунної відповіді (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників клітинної ланки імунітету при різних типах КГЕ протягом 6 місяців етіотропного лікування

Група	CD3, %		CD4, %		CD8, %		CD4/CD8	
	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.
1-а, n=16	65,6±2,1	63,7±3,7	46,4±2,2	51,1±3,1	18,1±3,4	12,1±1,4	2,59±0,07	4,25±0,07+
2-я, n=16	64,0±1,5	62,4±4,2	48,0±2,3	46,9±4,3	18,1±3,6	16,1±1,3	2,51±0,05	2,64±0,04*

Примітки: 1. + – достовірність різниці з показником до лікування ($P < 0,05$);
2. * – достовірність різниці з показником у 1-й групі ($P < 0,05$).

При аналізі показників клітинної ланки до лікування можна відмітити відсутність достовірної різниці у концентрації основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у двох групах пацієнтів ($P > 0,05$). У хворих, лікованих біофлавоноїда-

ми, за рахунок тенденції до наростання рівня CD4-лімфоцитів ($P < 0,05$) і чіткої тенденції до зниження з боку CD8-клітин спостерігали виражене зростання співвідношення CD4/CD8 ($P < 0,05$), що може бути трактоване як несприят-

ливий прогностичний фактор при позитивних маркерах автоімунізації. Натомість застосування орнітину виявилось практично нейтральним щодо впливу на роботу імунітету і не мало несприятливого розгальмовуючого впливу на автоімуний процес.

Що стосується імуноферментних маркерів автоімунізації, то при 6-місячному лікуванні гепатопротекторами не виявлено достовірних змін у частоті їх виявлення (табл. 3), не виключено, що через недостатнє число спостережень.

Таблиця 3

Частота виявлення маркерів автоагресії при різних типах КГЕ протягом 6 місяців етіотропного лікування, %

Група	Ревматоїдний фактор		Анти-LKM антитіла		Антинуклеарні антитіла	
	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.
1-а, n=16	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	44,4
2-а, n=16	44,4	44,4	44,4	33,3	44,4	22,2

Примітка: Різниця недостовірною для усіх груп ($P > 0,05$).

Але при цьому чітко прослідковуються протилежні тенденції щодо наростання рівнів автоімунізації при застосуванні біофлавоноїдів і зниження названих показників при застосуванні

препарату орнітину ($P > 0,05$). Загалом це підтверджує виявлену нами тенденцію щодо розгальмування імунної системи у хворих на хронічний гепатит С.

Таблиця 4

Динаміка реплікації вірусу гепатиту С у процесі лікування

Група	HCV-RНК, $\times 10^5$ копій/мл			
	Сироватка крові		Кріопреципітат	
	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.
1-а, n=16	5,69+1,28	7,81+1,33	33,33+6,41	75,26+8,78+
2-а, n=16	6,03+1,45	5,89+1,24	41,21+10,40	43,62+7,21*

Примітки: 1. + – достовірність різниці з показником до лікування ($P < 0,05$);
2. * – достовірність різниці з показником у 1-й групі ($P < 0,05$).

Привертає увагу різниця у частоті виявлення генетичних маркерів HCV-вірусної інфекції у сироватці крові хворих та у кріопреципітаті. Так, концентрація HCV-RНК у кріопреципітаті практично на порядок вища, ніж у сироватці крові пацієнтів (табл. 4). Після 6-місячного курсу лікування біофлавоноїдами швидкість реплікації вірусу гепатиту С дещо наростає у сироватці крові і суттєво (більше, ніж удвічі) – у кріопреципітаті ($P < 0,05$).

Натомість при застосуванні орнітину протягом того ж часу концентрація генетичного матеріалу HCV практично не змінюється ні у сироватці крові, ні у кріопреципітаті ($P > 0,05$).

Таким чином, мембраностабілізуючий і антиоксидантний вплив біофлавоноїдів на гепатоцити, очевидно, зумовив парадоксальний ефект, коли від імунного цитолізу захищалися у першу чергу інфіковані вірусом гепатоцити, які були трансформовані на своєрідні «фабрики вірусів».

Не виключено, що саме цей ефект сприяв наростанню швидкості реплікації вірусу гепатиту С. Згаданий ефект супроводжувався активацією автоімуного компоненту, що проявлялося наростанням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($P < 0,05$) і збільшенням відсотка хворих, у яких виявлялися антинуклеарні антитіла ($P > 0,05$). Препарат орнітину (гепамерц) позбавлений перелічених вище недоліків, характерних для біофлавоноїдів.

ВИСНОВКИ

1. Застосування гепатопротекторів на основі біофлавоноїдів і орнітину у хворих на гепатит С сприяє нормалізації показників печінкових ферментів.
2. Застосування біофлавоноїдів за умови супутнього автоімуного компоненту супроводжується його наростанням, що проявляло-

ся наростанням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($P < 0,05$) і збільшенням відсотка хворих, у яких виявлялися антинуклеарні антитіла ($P > 0,05$). Гепа-Мерц не підсилює аутоімунний компонент запального процесу.

3. При тривалому застосуванні біофлавоноїдів виявляється наростання реплікації вірусу гепатиту С, що супроводжується наростанням показників HCV-РНК у сироватці крові і кріопреципітаті. У випадку призначення L-орнітин-L-аспартат швидкість реплікації вірусу гепатиту С не збільшується.
4. У випадку неможливості призначення проти-вірусного лікування хворим на гепатит С за умови супутнього аутоімунного компоненту доцільно призначати L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц). Застосування бофлавоноїдів у таких хворих не виправдане.
5. Таким чином, Гепа-Мерц, окрім детоксифікуючої дії, впливу на білковосинтезуючу функцію печінки і механізми розвитку печінкової енцефалопатії, має виражений гепатопротекторний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Mangia A., Santoro R., Copetti M.* Treatment optimization and prediction of HCV clearance in patients with acute HCV infection // *J. Hepatol.* – 2013. – Aug; V. 59(2). – P. 21-8.
2. *Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – V. 5. – P. 558–567.
3. *Lavanchy D.* Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clin. Microbiol. Infec.* – 2011. – V. 17(2). P. 107–115.
4. *Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J. et al.* Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // *Hepatology.* – 2013. – Oct 12. doi: 10.1002.
5. *Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P. et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002 // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – V. 144. – P. 705–714.
6. *Faustini A., Colais P., Fabrizi E. et al.* Hepatic and extra-hepatic sequelae, and prevalence of viral hepatitis C infection estimated from routine data in at-risk groups // *BMC Infect Dis.* – 2010. – V. 10. – P. 97.
7. *Ghinoi A., Mascia M.T., Puccini R.* Manifestazioni autoimmuni e linfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // *G. Ital. Nefrol.* – 2004. – V. 21, N 3. – P. 225-237.
8. *Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A.* Silymarin Ascending Multiple Oral Dosing Phase I Study in Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C // *J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – V. 50(4): – P. 434–449.
9. *Reddy K.R., Belle S.H.* Rationale, challenges, and participants in a Phase II trial of a botanical product for chronic hepatitis C // *Clin. Trials.* – 2012. – V. 9(1). – P. 102–112.
10. *Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Луцук О.С.* Спосіб діагностики гепатитів В і С. Деклараційний патент на винахід // 2003. – Бюл. № 11.
11. *Paris A.J., Snapir Z., Christopherson C.D.* A Polymorphism that Delays Fibrosis in Hepatitis C Promotes Alternative Splicing of AZIN1, Reducing Fibrogenesis // *Hepatology.* – 2011. – V. 54(6). – P. 2198–2207.
12. *Ivanov A.V., Bartosch B., Smirnova O.A.* HCV and Oxidative Stress in the Liver // *Viruses.* – 2013. – V. 5(2). – P. 439–469.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ УСЛОВИИ СОПУТСТВУЮЩЕГО АУТОИММУННОГО СИНДРОМА

Господарский И.Я., Волюнец К.В., Грушко В.В.

Проведено изучение клинико-биохимических показателей эффективности гепатопротекторов у 32 больных хроническим гепатитом С без признаков цирроза при сопутствующем аутоиммунном компоненте. Выявлена существенная разница лечебного влияния аминокислотных гепатопротекторов и гепатопротекторов на основе орнитина у пациентов на показатели функции печени и иммунной системы, а также на течение гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, аутоиммунный синдром, гепатопротекторы.

SUMMARY

HEPATOPROTECTORS APPLYING IN THE PATIENTS WITH HEPATITIC C AND ACCOMPANYING AUTOIMMUNE SYNDROME

Hospodarskyi I. Ya., Volynets K.V., Hrushko V.V.

A studying of clinical and biochemical data of hepatoprotectors efficiency in 32 patients with chronic hepatitis C without signs of cirrhosis and with accompanying autoimmune syndrome have been performed. A significant difference have been determined between the impact of bioflavonoid hepatoprotectors and hepatoprotectors with ornithine including the influence on liver and immune system function indices as well as course of hepatitis C.

Key words: chronic viral hepatitis C, autoimmune syndrome, hepatoprotectors.