

Рис. 8. Рівень тестостерону у жінок із ГП, ГА та ГП протягом вагітності, нМоль/л

Таким чином, динамічне вивчення рівнів плацентарних білків, Е₃, ДГЕА при гіперандрогенії та гіперпролактинемії може бути діагностичним і прогностичним критеріями передчасних пологів. Сприятливий перебіг вагітності на фоні гіперандрогенії та гіперпролактинемії у матері спостерігається при підвищенні концентрації ДГЕА, ПАМГ-1 в 1,3–1,8 разу та

зниженні рівня ТБГ удвічі протягом усієї вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцківський Б. М. Плацентарна недостатність, затримка розвитку плоду / Б. М. Венцківський, В. Г. Жегулович // Акушерство / Артамонов В. С., Богдашкін М. Г., Венцківський Б. М. та ін. ; за ред. В. І. Грищенка. — Х. : Основа, 2001. — С. 432-446.
2. Заболотна М. Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизол та

простагландин Е₂ в крові вагітних з галактореєю при невиношуванні / М. Л. Заболотна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 1. — С. 89-91.

3. Кузьмина С. А. Значение клинико-гормональных и эхографических параллелей у больных с нарушением репродуктивной функции на фоне гиперандрогении : дис. ... канд. мед. наук / С. А. Кузьмина. — Волгоград, 2001. — 127 с.

4. Жук С. И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С. И. Жук // Здоровье женщины. — 2006. — № 2 (26). — С. 40-43.

5. Баскаков П. М. Програмоване ведення вагітності та пологів у жінок з неплідністю в анамнезі / П. М. Баскаков, Д. А. Бегліца // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — № 2. — С. 87-90.

6. Дубініна В. Г. Диференційований підхід до лікування безпліддя у хворих з полікістозом яєчників : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Дубініна. — К., 2001. — 18 с.

7. Вдовиченко Ю. П. Особливості клінічного плину вагітності у жінок з нейроендокринною патологією / Ю. П. Вдовиченко, С. Н. Сергієнко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2005. — № 3. — С. 83-85.

УДК 616.36-002.2-08:612.017:615.375

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, О. О. Буйко

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИНУ НА ПРОЦЕСИ МІЖКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Вступ

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як у процесі представлення антигену, так і в реалізації імунної відповіді — ефektorних реакціях [1–3]. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку дифе-

ренціювання CD4⁺-лімфоцитів (Т-хелперів), який регулюється цитокінами. Взаємодія антигену з антигенрозпізнаючим рецептором є сигналом активації Т-лімфоцитів, який виявляється продукцією та секрецією цитокінів, що посилюють процеси проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів, макрофагів [4; 5]. Дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі у підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові

підходи у визначенні прогностично значущих показників імунітету та можливостей їх корекції. Важливу роль у патогенезі хронічного гепатиту С відіграють також порушення функціонування системи інтерферону [6].

Вивчення процесів міжклітинних взаємодій служить основою для розробки фармакологічної модуляції функцій імунної системи. З цих позицій останніми роками приділяється велика увага вивченню й упроваджен-



ню в практику нового класу імунорегуляторних препаратів — індукторів ІФН. Встановлено, що інтерфероновий статус у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) характеризується значно зниженою здатністю до продукції α -ІФН і γ -ІФН [6, 7].

Застосування аміксіну у хворих на хронічний гепатит С дозволяє досягти стійкої тривалої ремісії, зменшення кількості рецидивів. Для повного клінічного одужання необхідно проводити 5–6 курсів лікування аміксіном протягом року. При виявленні вірусів гепатиту в крові хворих після 6-го курсу лікування аміксіном терапію слід продовжити до 2 років [8].

Повідомлень про такі дослідження при ХГС у доступній нам літературі не знайдено, не вивчалися віддалені результати та залежність наслідків лікування від тривалості курсів терапії.

Мета роботи — на основі оцінки клініко-імунологічних показників, рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів і стану інтерферогенезу удосконалити методи лікування хворих на ХГС шляхом включення до комплексної терапії інтерферогену аміксіну з використанням його повторних курсів.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 94 хворих на ХГС (64 чоловіки і 30 жінок віком від 18 до 65 років) з помірно вираженим ступенем активності, що перебували на амбулаторному лікуванні у гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Показники імунологічного й інтерферонового статусу порівнювали з відповідними даними у 30 практично здорових осіб (донори).

Усі обстежувані хворі були розділені на 2 групи:

— основна група — 64 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 10 курсів аміксіну на фоні базисної терапії;

— контрольна група — 30 хворих із помірною активністю процесу, яким проводили тільки базисну терапію.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовували біохімічні тести (вміст білірубину, активність АлАТ та ін.), серологічні методи (анти-НСV IgM та IgG), визначення RNA НСV та її сероваріанта (методом із використанням полімеразної ланцюгової реакції).

Ефективність проведеної терапії у хворих на НСV-інфекцію оцінювали на підставі досягнення біохімічної (нормалізація рівня АлАТ) та вірусологічної (зникнення або зменшення в сироватці крові НСV RNA) ремісії відповідно до рекомендації Європейської групи з вивчення печінки (Eurohep, 1996).

В імунологічних дослідженнях фенотипічну належність лімфоцитів визначали методом із використанням імунного комплексу пероксидаза-антипероксидаза за допомогою моноклональних антитіл до диференціюючих антигенів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺. Підрахування клітин, що експресують той або інший антиген, проводили на світловому мікроскопі [9]. Для оцінки рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження з еритроцитами барана. Цитотоксичну активність NK-клітин визначали за методикою Kristensen. Інтерфероновий статус (титр загального інтерферону, вміст α - і γ - фракції) вивчали на чутливих культурах первинно трипсинізованих клітин [7].

Як етіотропна терапія був використаний індуктор ендogenous інтерферону «Аміксин». На курс лікування, що триває 4 тиж, препарат призначали всередину по 0,125 на добу два дні поспіль на тиждень. Перерва між курсами 4 тиж. Усі хворі одержували базисну терапію (антиоксиданти, гепатопротектори протягом 2 років). Обстеження хворих проводилося після

закінчення 3, 6 та 10 курсів лікування аміксіном на фоні базисної терапії.

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel. Результати наводяться у вигляді середньої арифметичної (M) і помилки середньої арифметичної ($\pm m$). Вірогідність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Ефективність проведеної терапії у хворих на ХГС оцінювали на підставі біохімічної (нормалізація АлАТ під впливом лікування) та вірусологічної (зникнення НСV RNA внаслідок лікування) відповіді. У 68 % хворих було досягнуто повної відповіді на лікування (поєднання біохімічної та вірусологічної відповіді) після закінчення 6 курсів лікування аміксіном, але у 17,6 % хворих спостерігалися рецидиви захворювання.

У пацієнтів, що одержали 10 курсів лікування аміксіном, спостерігалася стійка відповідь на лікування (збереження нормального рівня АлАТ і зниження або негативний результат тесту на НСV RNA через 24 міс після завершення лікування) (табл. 1).

Як видно з табл. 1, при вивченні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах у хворих на ХГС, що одержали 3 курси лікування аміксіном, відмічалася підвищення експресії антигенів CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ порівняно з показниками до початку лікування. При цьому експресія CD4⁺ вірогідно підвищувалася у 80 % хворих порівняно з початковими даними ($P < 0,05$). Експресія CD8⁺ мала тенденцію до зниження. Вказані показники у хворих на ХГС, що одержали 10 курсів аміксіну, практично досягли даних у здорових осіб.

При вивченні зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС встановлена залежність рівня зв'язу-



**Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові
у хворих на ХГС залежно від кількості курсів аміксину, $M \pm m$**

Показник	Групи обстежених				
	Контрольна група, n=30	3 курси аміксину, n=64	6 курсів аміксину, n=64	10 курсів аміксину, n=64	Здорові особи, n=30
Лімфоцити, %	25,82±1,46	25,60±1,02	29,50±0,98**	42,60±0,99**	25,00±1,04
CD3 ⁺ , %	38,60±2,42**	58,05±2,02*. **	55,47±2,04*. **	65,19±1,98*	67,50±1,92
CD4 ⁺ , %	20,6±1,4**	51,90±1,54*. **	48,10±1,62*. **	53,00±1,58*	41,20±1,60
CD8 ⁺ , %	26,5±1,3**	22,2±1,4*	21,90±1,42*	20,80±1,65*	20,5±1,3
CD19 ⁺ , %	16,50±1,24**	11,5±1,7*	11,30±1,24*	10,90±1,13*	10,8±1,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,72±0,01**	1,89±0,16**	1,65±0,17**	1,68±0,13	1,39±0,07
CD16 ⁺ , %	4,90±0,78**	20,30±0,90*. **	20,46±1,02*. **	13,79±0,92*	16,50±0,88
IgA, г/л	2,10±0,15	1,88±0,21	2,00±0,14	1,80±0,40	1,90±0,16
IgM, г/л	2,20±0,23**	2,07±0,29	1,56±0,38	1,26±0,30	1,18±0,35
IgG, г/л	23,20±1,14**	19,98±0,34*. **	16,20±0,44*. **	12,10±0,32*. **	10,80±0,02

Примітка. * — різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи ($P < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показниками у здорових людей ($P < 0,05$).

вання аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (табл. 2).

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

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування. У хворих, які отримали 6 і 10 курсів лікування, цей показник був вірогідно вищим, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування аміксином ($P < 0,05$).

Виявлено, що цитотоксична активність НК-клітин знаходить-

ся в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК-клітин була вищою у хворих, які отримали понад 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК-клітин у хворих, що отримали 3 курси аміксину, становила (42,6±18,9) %, у хворих, які отримали 6 курсів аміксину, — (44,7±12,2) %, у хворих, що отримали 10 курсів аміксину, — (46,3±8,3) %. Крім того, виявлений взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності НК-клітин і зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів: найвищий рівень зв'язування аміксину зареєстровано при низькій цитотоксичній активності НК-клітин.

Після закінчення 3 курсів лікування аміксином титр загаль-

ного інтерферону становив (104,00±26,37) МО/мл, вміст α -ІФН — (11,33±7,23) МО/мл, γ -ІФН — (93,47±27,66) МО/мл. Після 6 курсів лікування аміксином у хворих на ХГС титр загального інтерферону дорівнював (84,77±22,68) МО/мл, вміст α -ІФН — (65,41±20,22) МО/мл, γ -ІФН — (19,29±10,88) МО/мл. Внаслідок 10 курсів лікування аміксином у хворих на ХГС титр загального інтерферону сягав (6,27±4,26) МО/мл, вміст α -ІФН — (5,60±4,09) МО/мл, γ -ІФН — (1,33±1,02) МО/мл (рисунок), що свідчить про достатню стимуляцію інтерферогенезу. Цей тезис підтверджений також клінічними даними.

Висновки

1. Терапія аміксином хворих на ХГС сприяла зменшенню дисбалансу імунної системи порівняно з групою хворих, які отримували тільки базисну терапію. При цьому активується клітинна ланка імунітету: підвищення CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ лімфоцитів, цитотоксична активність НК-клітин.

2. Інтерфероновий статус характеризувався підвищенням вмісту загального ІФН та здатності лейкоцитів крові до продукції α - та γ -ІФН. Відмічалось переважання γ -фракції над α -фракцією. Після 10 курсів ліку-

Таблиця 2
**Рівень зв'язування Т-лімфоцитів у хворих на ХГС
залежно від кількості курсів аміксину, $M \pm m$**

Групи обстежених	Кількість обстежених	Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів
Здорові люди	30	3,50±1,20
3 курси аміксину	64	3,75±1,48
6 курсів аміксину	64	11,55±0,84*
10 курсів аміксину	64	17,50±1,56*

Примітка. * — вірогідна різниця з показниками здорових людей ($P < 0,05$).



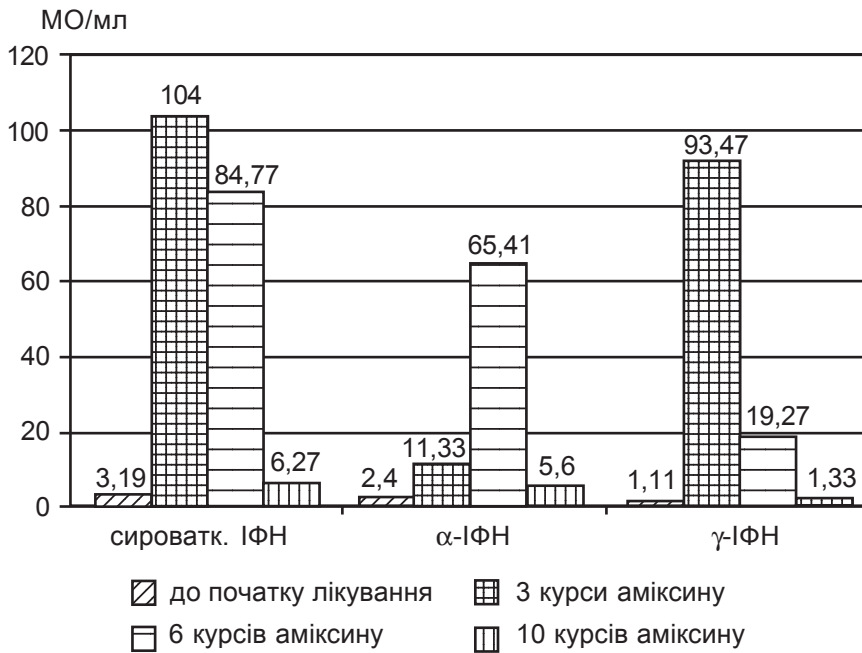


Рисунок. Динаміка показників ІФН-статусу хворих на хронічний гепатит С з помірною активністю процесу залежно від кількості курсів лікування аміксином

вання аміксином показники інтерферонового статусу практично досягли норми.

3. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів підвищується при збільшенні кількості курсів лікування аміксином. У хворих на ХГС рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів знаходиться в прямій залежності від кількості курсів лікування. Цитотоксична

активність НК-клітин — в оберненій кореляційній залежності від рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину та нормалізується після закінчення 10 курсів лікування аміксином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. — М. : Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.

2. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.

3. Фаллер Д. М. Молекулярная биология клетки : рук. для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс ; пер. с англ. — М. : БИНОМ-Пресс, 2003. — 272 с.

4. Ярилин А. А. Иммунный синапс как структурная основа презентации антигена / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 347.

5. Nel A. E. T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy / A. E. Nel, N. Slaughter // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 233-244.

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

7. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф. И. Ершов. — М. : Медицина, 1996. — 239 с.

8. Лукашик С. П. Амиксин — эффективное средство для лечения больных ХВГ / С. П. Лукашик, В. М. Цыркунов // Материалы 6 Рос. съезда врачей-инфекционистов (Москва). — М., 2003. — С. 213-214.

9. Дегтяренко Т. В. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность : в 2 т. / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин. — Одесса : Маяк, 1997. — Т. 2. Иммунореабилитация биорегуляторами. — 196 с.

УДК 616.36-002-036.12:612.112.3

О. Ю. Ніколенко

ОСОБЛИВОСТІ ТА ЗВ'ЯЗОК АВТОІМУННИХ ПОКАЗНИКІВ З КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У всьому світі збільшується кількість людей, інфікованих вірусом гепатиту С (HCV). Висока частота безсимптомного перебігу вірусної інфекції, часта хронізація процесу з розвитком хронічного вірусного гепа-

титу С (ХВГС) з переходом у цироз печінки та гепатоцелюлярний рак зумовлюють високу актуальність вивчення HCV-інфекції [2; 6]. У Росії загальна кількість інфікованих HCV сягнула 5 млн. В Україні розпо-

всюдженість HCV-інфекції становить не менше 2 % населення: серед хворих соматичних стаціонарів анти-HCV виявляють у 5 % пацієнтів, а серед лікарів — у 3,3 % фахівців [2; 6].

