

В.В. Кубацький

ПЕРСПЕКТИВА МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Встановлено підвищення рівня тромбомодуліну та Е-селектину у крові хворих на хронічний гепатит С (ХГС), що вказує на розвиток у них ендотеліальної дисфункції (ЕД). Лікування циклофероном у комбінації з урсохолом приводить до зменшення рівня вказаних маркерів ЕД.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ендотеліальна дисфункція, лікування.

Поняття ЕД характеризує стан активації та пошкодження ендотеліальних клітин, що є взаємопов'язаними процесами [1]. Активація виникає як фізіологічна реакція, проте вона може призводити до ЕД з пошкодженням клітин [2]. Втрата ендотелієм здатності виконувати нормальні функції може бути наслідком впливу різних патологічних чинників (ішемія тканин, вільнорадикальне окислення, хронічне запалення, гіперхолестеринемія, ендотекзогенні інтоксикації, дія бактерій та вірусів) і проявляється у неадекватному утворенні в ендотеліоцитах біологічно активних речовин [3]. Ураження ендотеліальної системи трапляється при широкому спектрі захворювань як неінфекційної (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ниркова недостатність), так і інфекційної природи (ВІЛ-інфекція, вірусні геморагічні гарячки, лептоспіроз, сепсис) [2, 4].

Триває вивчення ролі порушень ендотеліальної системи в патогенезі ХГС [5, 6], підвищений рівень маркерів ЕД при цьому захворюванні був продемонстрований і в наших власних дослідженнях [7, 8].

Серед сучасних фармакологічних засобів, які використовуються для корекції ЕД, застосовують як препарати, що мають в тій чи іншій мірі специфічну дію на ендотелій (тканинний активатор плазміногену, протеїн С, брадикінін, ендотеліни та їх антагоністи), так і традиційні середники, які впливають на ендотелій-залежні реакції (β-адреноблокатори, антагоністи кальцієвих каналів, дезагреганти, статини, антиоксиданти) [3, 9]. Їх за-

стосування сприяє відновленню структурної та функціональної цілісності ендотелію, обмеженню дії одних ендотеліальних медіаторів і компенсації дефіциту інших.

Для оцінки ефективності лікування широко використовують визначення концентрації маркерів ЕД у крові пацієнтів. Такими показниками є Е-селектин – молекула адгезії, що експресується на клітинах ендотелію при активації їх цитокінами [5], і тромбомодулін – трансмембранний глікопротеїн, який розміщений на поверхні ендотеліоцитів і виділяється в кров'яне русло при їх пошкодженні [2].

Зважаючи на важливу роль патологічних змін у мікроциркуляторному руслі у виникненні та прогресуванні хронічних захворювань печінки [3], доцільним є вивчення можливості корекції ЕД під впливом препаратів, що широко використовуються при захворюваннях печінки.

Метою роботи було вивчення впливу лікування індуктором ендогенного інтерферонуутворення циклофероном у комбінації з препаратом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсохолом на рівень показників активації та пошкодження ендотелію у хворих на ХГС.

Матеріали і методи

Обстежено 22 хворих на ХГС віком від 19 до 58 років, з них чоловіків 16, жінок – 6. ХГС діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, результатів стандартних лабораторних аналізів і ультразвукового дослідження печінки. Етіологічно діагноз підтверджено виявленням у пацієнтів сумарних антитіл до HCV і маркерів реплікації (RNA-HCV, анти-HCVcor IgM). Маркерів збудників гепатиту В (HBsAg) та ВІЛ-інфекції у крові хворих не виявлено.

Пацієнти були розділені на дві групи. 1-а група включала 12 осіб, які отримували циклоферон внутрішньом'язово в дозі 250 мг по схемі: в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дні лікування, загалом 10

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ін'єкцій на курс. 2-у групу склали 10 хворих, котрі отримували циклоферон по цій же схемі в комбінації з урсохолом у дозі 10 мг/кг на добу. Крім того, всі пацієнти отримували базисну терапію (дієта, ентеросорбенти, вітаміни).

Концентрацію Е-селектину та тромбомодуліну як показників активації і пошкодження ендотелію вимірювали в сироватці крові пацієнтів на початку лікування та через місяць. Визначення проводили імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва фірми Diaclone (Франція). За норму прийнято концентрацію цих факторів у сироватці крові 8 здорових людей, отриманий результат суттєво не відрізнявся від даних виробника тест-систем.

Статистичний аналіз проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми *Microsoft Excel*, з використанням критерію Стьюдента.

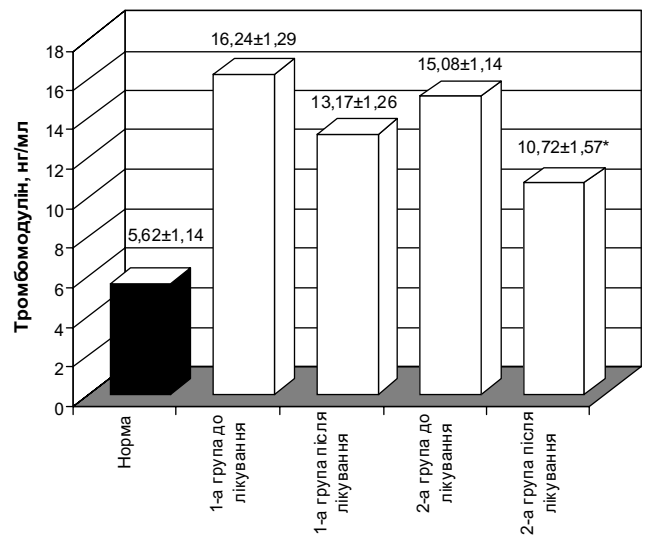
Результати досліджень та їх обговорення

У пацієнтів обох груп концентрація тромбомодуліну та Е-селектину до початку лікування перевищувала норму ($P < 0,05$), після проведеного місячного курсу терапії їх вміст знизився.

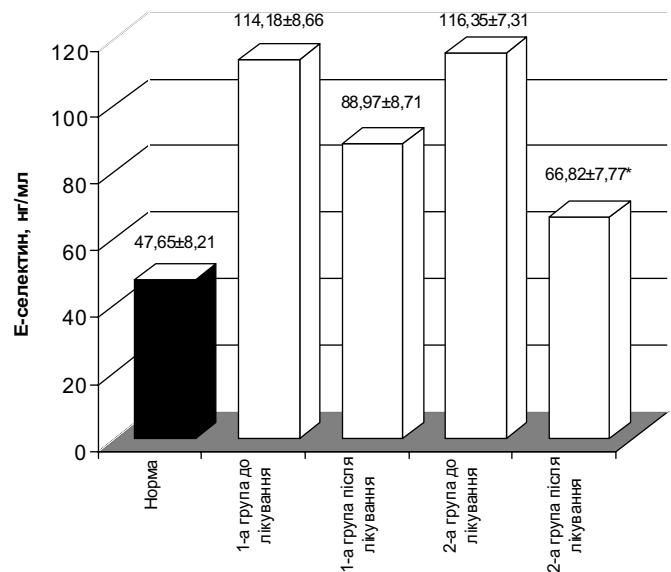
У хворих 2-ї групи, які отримували циклоферон у комбінації з урсохолом, відбулося статистично достовірне зменшення показників ЕД, порівняно із пацієнтами 1-ї групи, які отримували лише циклоферон. Так, у 2-ї групи хворих рівень тромбомодуліну знизився із $(15,08 \pm 1,14)$ до $(10,72 \pm 1,57)$ нг/мл ($P < 0,05$); Е-селектину – з $(116,35 \pm 7,31)$ до $(66,82 \pm 7,77)$ нг/мл ($P < 0,05$). У 1-ї групі концентрація тромбомодуліну зменшилась з $(16,24 \pm 1,29)$ до $(13,17 \pm 1,26)$ нг/мл ($P > 0,05$), Е-селектину – з $(114,18 \pm 8,66)$ до $(88,97 \pm 8,71)$ нг/мл ($P > 0,05$). (мал. 1, 2).

Зростання вмісту тромбомодуліну та Е-селектину в крові хворих на ХГС відбувається, ймовірно, внаслідок підвищеного їх утворення і відторгнення від ендотеліоцитів у процесі розвитку запалення і/або безпосереднього руйнування клітин. Причиною цього, очевидно, є імуноопосередкований запальний процес, що виникає не тільки в гепатоцитах, але й синусоїдних гемокapілярах та інших судинах [6, 10]. Враховуючи дані про токсичну дію білірубину та жовчних кислот на ендотеліальні клітини *in vitro* [11, 12], можна також припустити, що в патогенезі ЕД відіграє певну роль холестатичний компонент.

Виходячи з патогенезу ЕД при ХГС, можна пояснити ефективність застосованого нами лікуван-



Мал. 1. Концентрація тромбомодуліну в крові хворих на ХГС до і після лікування. Примітка (тут і на мал. 2). * – достовірна різниця показників до і після лікування ($P < 0,05$).



Мал. 2. Концентрація Е-селектину в крові хворих на ХГС до і після лікування.

ня. Позитивний вплив циклоферону, ймовірно, є результатом його противірусної (внаслідок стимуляції вироблення ендогенних інтерферонів та пригнічення реплікації вірусу), протизапальної (зниження синтезу прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) й імуномодуляційної (регуляція балансу між Th1- і Th2-лімфоцитами) дії [13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які показали, що протівірусне лікування препаратами інтерферону призводить до зниження або повної нормалізації показників Е-селектину та тромбомодуліну у пацієнтів, чутливих до специфічної терапії (респондерів) [5, 14].

Наші дані засвідчили вірогідне зниження маркерів ЕД у крові хворих лише при проведенні комбінованої терапії з поєднаним застосуванням циклоферону та урсохолу. Передумовою до вибору саме такої комбінації були дані літератури про те, що крім доведених раніше антихолестатичних, холелітичних, імуномодуляційних та мембраностабілізуючих властивостей, які використовуються при ХГС [15], препарати УДХК можуть мати позитивний вплив на ендотелій печінкових синусоїдів [16, 17].

Зниження рівня маркерів ЕД у крові хворих на ХГС під впливом урсохолу може бути спричинене його антихолестатичним ефектом [12], пригніченням процесів перекисного окислення ліпідів [11] та ендотеліопротекторною дією [18]. Ці дані узгоджуються з повідомленнями про зниження експресії ендотеліальних молекул адгезії під впливом УДХК при деяких інших захворюваннях гепатобілярної системи [19].

Успішне застосування циклоферону в комбінації з урсохолом з метою корекції ЕД, яке виявлено в нашому дослідженні, підтверджує дані про позитивний вплив не лише протівірусних препаратів, але й патогенетичного лікування на рівень маркерів ЕД у хворих на ХГС [20].

Висновки

1. У крові хворих на ХГС виявлено підвищення рівня тромбомодуліну та Е-селектину, що вказує на розвиток у них ЕД.

2. Застосування циклоферону в комбінації з урсохолом призводить до зменшення рівня вказаних маркерів ЕД у крові хворих на ХГС.

3. Використання препаратів УДХК з метою корекції ЕД може стати новим перспективним напрямом патогенетичної терапії ХГС.

Література

1. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2000. – V. 11, N 7. – P. 623-630.
2. De Larranaga G.F., Bocassi A.R., Puga L.M. et al. Endothelial markers and HIV infection in the era of highly active antiretroviral treatment // *Thromb. Res*. – 2003. – V. 110, N 2-3. – P. 93-98.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, – 2003. – 184 с.

4. Keller T. T., Mairuhu T.A., de Kruijff D.M. et al. Infections and endothelial cells // *Cardiovascular Research*. – 2003. – V. 60, N 1. – P. 40-48.

5. Montalto G., Giannitrapani L., Soresi M. et al. Circulating E-selectin levels in chronic hepatitis C patients with normal or elevated transaminase before and after alpha-interferon treatment // *Inflammation*. – 2001. – V. 25, N 2. – P. 101-108.

6. Balasubramanian A., Munshi N., Koziel J.M. et al. Structural proteins of hepatitis C virus induce interleukin 8 production and apoptosis in human endothelial cells // *J. Gen. Virol.* – 2005. – V. 86. – P. 3291-3301.

7. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // *Інфекційні хвороби*. – 2006. – № 4. – С. 29-33.

8. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Діагностична цінність визначення Е-селектину у хворих на хронічний гепатит С // *Лабораторна діагностика*. – 2007. – № 1. – С. 3-6.

9. Ramesh K.V., Shenoy K.A. Endothelial dysfunction: many ways to correct – trends that promise // *Indian J. Pharmacol.* – 2003. – V. 35. – P. 73-82.

10. Banner B.F., Allan C., Savas L. et al. Inflammatory markers in chronic hepatitis C // *Virchows Arch*. – 1997. – V. 431. – P. 181-187.

11. Bomzon A., Ljubuncic P. Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – V. 46, N 9. – P. 2017-2024.

12. Blann A.D., Babbs C., Neuberger J.M. Endothelial cell damage in primary biliary cirrhosis: influence of cholestasis and immunological mechanisms // *Clin. Exp. Immunol.* – 1992. – V. 90, N 1. – P. 88-92.

13. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С: Пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. – СПб.: СПбГМА, 2004. – 168 с.

14. George M., Baluch M., Van Thiel D.H. Plasma and hepatic tissue levels of thrombomodulin, tissue factor, NFkappaB and nitric oxide in responders and nonresponders to IFNalpha therapy // *J. Viral Hepat.* – 2003. – V. 10, N 5. – P. 360-366.

15. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных гепатитах // *Consilium Medicum (Гастроэнтерология)*. – 2004. – Т. 6, № 3. (http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/04_03/14.shtml).

16. Dimoulis P., Kolios G., Notas G. et al. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 21, N 3. – P. 227-234.

17. Ji M., Haruko I., Taisuke J. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits endothelin-1 production in human vascular endothelial cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – V. 505, N 1-3. – P. 67-74.

18. Ishida H., Nakayasu H., Tsuji K. Study of the pharmacological effect of the bile salt, sodium scymnol sulfate, from *Rhizopriodon acutus*. IV. Effects of naturally occurring bile alcohols, bile acids and their conjugates on lesion development and vascular endothelial cell injury in a rat peripheral arterial occlusion model // *Biol. Pharm. Bull.* – 1999. – V. 22, N 8. – P. 828-835.

19. Lim A.G., Wolfhagen H.J., Verma A. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid and immunosuppressive therapy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – V. 9, N 2. – P. 145-147.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

20. Van Thiel D.H., Anantharaju A., Mindikoglu A.L. et al. Modulation of endothelial cell inflammatory integrins and stress markers with rh-factor VIIa in patients with advanced chronic hepatitis C // J. Viral Hepat. – 2003. – V. 10, N 4. – P. 310-317.

PERSPECTIVE OF MEDICAMENTOUS CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Kubatsky

SUMMARY. Increase of thrombomodulin and E-selectin level in blood of patients with chronic

hepatitis C was detected, which indicates on development of endothelial dysfunction. Treatment by cycloferon in combination with ursocol causes decrease of level of above-mentioned markers of endothelial dysfunction.

Key words: chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, treatment.

© Когутич А.І., Вантюх Н.В., 2007
УДК 616.36-002.2-022:616.24-002.2-007.272:612.017

А.І. Когутич, Н.В. Вантюх

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАНУ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ HCV- ТА HBV-ІНФЕКЦІЯМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Ужгородський національний університет, НПО «Реабілітація»

У хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) на тлі хронічної HBV- та HCV-інфекції порівняно зі здоровими спостерігаються порушення різних ланок імунної системи: Т-клітинної ланки із зменшенням кількості Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів, та збільшенням В-лімфоцитів, зменшенням співвідношення CD4/CD8, CD3/CD22 та суми індексів; зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, у НСТ-тесті спонтанному та індукованому; зменшенням титру комплекменту. При порівнянні особливостей імунітету у хворих ХОЗЛ з наявністю хронічної HBV- та HCV-інфекції й без неї виявлено, що HBV та HCV мають вплив на певні ланки імунної системи, а саме поглиблюють недостатність Т-хелперів, погіршують співвідношення CD4/CD8, зменшують фагоцитарну активність та фагоцитарне число, збільшують рівень циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова: HBV-інфекція, HCV-інфекція, хронічні обструктивні захворювання легень, імунітет.

Широке розповсюдження в усьому світі вірусних гепатитів, особливо з парентеральним меха-

нізмом зараження [1], високий відсоток хронізації, можливість трансформування у цироз або первинний рак печінки [2] вимагають ретельного вивчення особливостей та закономірностей розвитку хронічних захворювань, викликаних вірусом гепатиту В (HBV) та вірусом гепатиту С (HCV). Установлено значне поширення ГС в Україні [1], хоча офіційні дані й відсутні [3], реєстрація останнього розпочалася у 2003 р. ГВ був і продовжує залишатися однією з найважливіших проблем охорони здоров'я України, кількість хронічних носіїв HBV становить більше 1 млн осіб [4]. Серед донорів маркери гепатитів В і С виявляють відповідно в 1,1 та 2,6 %, що в окремих областях може коливатися в 1,5 разу [5]. У соматичних стаціонарах інфікованість HCV і HBV трапляється значно частіше і може коливатися від 4,7 % в пульмонологічному відділенні до 27,5 % – у відділенні гемодіалізу [4].

Відповідно до сучасних даних, хронічна HCV- і HBV-інфекція належить до імунопатологічних захворювань [6], віруси гепатитів В та С здатні до реплікації у лімфоцитах людини й мають імуносу-