

© Рябоконт О.В., Андрейчин М.А., Колесник Ю.М., 2005
УДК 616.36-002.2:616.12-008.318]-092:612.8:612.4]-085.244

О.В. Рябоконт, М.А. Андрейчин, Ю.М. Колесник

ПОКАЗНИКИ НЕЙРОЕНДОКРИННОГО СТАТУСУ ВОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Запорізький державний медичний університет,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Встановлено, що у хворих на ХГС монотерапія інтерфероном супроводжується поліпшенням показників нейроендокринного статусу. Підвищення потужності варіабельності ритму серця, що поєднується з підвищенням індексу вегетативного балансу і вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів на фоні інтерферонотерапії, супроводжується формуванням первинної біохімічної, а в деяких хворих і вірусологічної ремісії.

Актуальність вивчення HCV-інфекції обумовлена високою частотою хронізації, широким розповсюдженням, прогресивним перебігом, частими несприятливими вислідами, труднощами етіотропної терапії. На сьогодні єдиним засобом монотерапії хронічного гепатиту С (ХГС) залишаються інтерферони (ІФН)- α [1]. Відповідно до сучасних уявлень, в адаптації до стресових факторів і в патогенезі багатьох захворювань нейрогормональний фон організму має вирішальне значення, тому що всі процеси, у тому числі мікроциркуляція крові, тканинне дихання та інші метаболічні реакції на клітинному і субклітинному рівнях, інтегруються та координуються нейроендокринними механізмами [2, 3]. На сьогодні практично не вивчений вплив ІФН-терапії на показники нейроендокринної регуляції у хворих на ХГС. Становить інтерес вивчення ролі показників нейроендокринного статусу у хворих на ХГС в оцінці ефективності ІФН-терапії.

Мета роботи – вивчити динаміку спектральних показників варіабельності ритму серця (ВРС), вмісту кортизолу в сироватці крові та депонованих в еритроцитах катехоламінів у хворих на ХГС з різними результатами монотерапії ІФН.

Матеріали і методи

Під спостереженням у гепатологічному центрі обласної інфекційної клінічної лікарні м. Запоріжжя перебувало 48

хворих на ХГС віком від 18 до 53 років (32 чоловіки і 16 жінок). Етіологічно діагностований кількарізним виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу гепатиту С (анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG) методом ІФА та HCV RNA методом ПЛР. Маркерів гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBVCor IgM, DNA HBV) та А (анти-HAV IgM) у крові хворих не було. Всі пацієнти одержали 6-місячний курс монотерапії рекомбінантним інтерфероном- α 2b (лаферон, Київ) внутрішньом'язово в дозі по 3 млн ОД 10 днів поспіль, потім по 3 млн ОД 3 рази на тиждень. У всіх пацієнтів на момент початку ІФН-терапії активність АлАТ була підвищена, в крові HCV RNA+. Ефективність протівірусної терапії оцінювали за критеріями, прийнятими Європейською групою з вивчення гепатиту [4].

Хворі були розділені на три групи залежно від результатів ІФН-терапії: 1-а – 15 пацієнтів, що відповіли на ІФН-терапію формуванням первинної повної ремісії (нормалізація активності АлАТ, відсутність у крові HCV RNA), 2-а – 17 осіб, що відповіли на ІФН-терапію формуванням первинної біохімічної ремісії при відсутності вірусологічної відповіді (нормалізація активності АлАТ, збереження в крові HCV RNA), 3-я – 15 хворих, що не відповіли на ІФН-терапію (наявність у крові HCV RNA, підвищена активність АлАТ). В одній пацієнтки спостерігалася лише вірусологічна ремісія при відсутності первинної біохімічної відповіді.

Нині кількісними маркерами вегетативної регуляції є аналіз варіабельності ритму серця (ВРС). Стандарти використання в клінічній практиці ВРС розроблені робочою групою Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства кардіостимуляції й електрофізіології [5]. Дослідження ВРС методом комп'ютерної кардіоінтервалографії здійснювали з використанням електрокардіографічної діагностичної системи *CardioLab-2000* за стандартною методикою. Аналізували наступні спектральні параметри ВРС: *Total power*, мс^2 – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000–0,400 Гц; *VLF*, мс^2 – потужність в діапазоні 0,003–0,040 Гц; *LF*, мс^2 – потужність в діапазоні 0,040–0,150 Гц; *HF*, мс^2 – потужність в діапазоні 0,150–0,400 Гц; *LF norm* %, *HF norm* % – відносні показники, що відбивають внесок кожного спек-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції; співвідношення LF/HF – індекс вегетативного балансу.

При дослідженні вмісту кортизолу в сироватці крові використані ELISA-набори для кількісного виміру DRG (Німеччина). Метод імуоферментного аналізу проведений з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія).

Функціональний стан симпатoadреналової системи оцінювали шляхом визначення цитохімічним способом вмісту депонованих в еритроцитах периферичної крові катехоламінів, рівень яких прямопропорційний їх рівню в плазмі [6, 7]. Кількісну оцінку вмісту еритроцитарних катехоламінів (*Cont CA*, ум. од.) проводили з використанням системи цифрового аналізу зображення *VIDAS-386* (*Kontron Elektronik*, Німеччина), що включає в себе мікроскоп *Axioskop* (*Zeiss*, Німеччина). Зображення аналізували в автоматичному режимі з використанням пакета статистичних програм *VIDAS-2.5* (*Kontron Elektronik*, Німеччина).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програми «*Microsoft Excel*». Оцінювали середні значення (*M*), середні помилки середньої арифметичної (*m*), коефіцієнти кореляції (*r*), достовірність результатів оцінювали за допомогою критерію Стьюдента, вираховували відсоток відхилення показників від відповідних у групах порівняння.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень виявлено, що через 6 міс. ІФН-терапії у всіх хворих поліпшувалися показники нейроендокринного статусу. При цьому у пацієнтів з повною первинною ремісією та первинною біохімічною ремісією при відсутності вірусологічної відповіді, порівняно з показниками до початку лікування, зареєстроване достовірне збільшення потужності ВРС у всіх досліджуваних ділянках спектру: загальної потужності *Total power*

(+62,8 і 52,6 % відповідно), потужності спектру впливу гуморальних систем *VLF* (+64,5 і 56,5 %), симпатичної *LF* (+91,3 і 77,6 %) і парасимпатичної активності *HF* (+46,6 і 35,9 %). Збільшення потужності ВРС у досліджуваних ділянках спектру в пацієнтів обох груп супроводжувалося відновленням вегетативного балансу, про що свідчило достовірне, порівняно з відповідними показниками до початку лікування, зменшення частки парасимпатичних впливів *HF norm* (–9,1 і –9,5 %) і достовірне збільшення індексу вегетативного балансу LF/HF (+46,6 і 35,9 %) при тенденції до підвищення частки симпатичних впливів *LF norm* у загальному спектрі вегетативної регуляції. До того ж, про активацію симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової систем свідчило й достовірне збільшення вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів (+42,6 і +29,1 %) при тенденції до підвищення вмісту кортизолу в сироватці крові (табл. 1). При цьому у пацієнтів зі збереженням після ІФН-терапії підвищеної активності АлАТ та HCV RNA+ (3-я група), порівняно з відповідними показниками до лікування, зареєстроване достовірне підвищення лише потужності в спектрі дуже низьких частот *VLF* (+23,9 %), що поєднується з достовірним збільшенням вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів *Cont CA* (+10,6 %) при тенденції до підвищення потужності в інших ділянках спектру ВРС (табл. 1).

Аналіз показав наявність прямих кореляційних зв'язків високого ступеня між показником *Total power* з *VLF* ($r=+0,86, 0,80, 0,74$) і *LF* ($r=+0,86, 0,82, 0,76$), а також середнього ступеня між показниками *Cont CA* з *Total power* ($r=+0,56, 0,48, 0,48$) і *LF* ($r=+0,58, 0,52, 0,48$) відповідно у хворих на ХГС 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Таблиця 1

Спектральні параметри ВРС у хворих на ХГС з різними результатами ІФН-терапії ($M \pm m$)

Параметр	Хворі на ХГС до ІФН-терапії (n=48)	Хворі на ХГС після ІФН-терапії (n=47)	
		1-а група (n=15)	2-а група (n=17)
<i>Total power</i> , мс ²	1510,91±110,84	2459,63±131,92*	2306,25±138,11*
<i>VLF</i> , мс ²	475,36±28,15	781,75±31,18*	744,13±40,11*
<i>LF</i> , мс ²	402,74±30,09	773,01±35,44*	715,34±30,91*
<i>LF norm</i> , %	47,05±1,15	50,63±1,87	49,11±1,69
<i>HF</i> , мс ²	521,43±31,71	764,38±34,24*	708,74±32,87*
<i>HF norm</i> , %	50,89±1,12	46,25±1,68*	46,04±1,51*
LF/HF	1,08±0,09	1,42±0,13*	1,40±0,11*
Кортизол, ng/ml	124,60±14,98	152,41±16,54	148,63±15,02
<i>Cont CA</i> , ум. од.	7,09±0,14	10,11±0,16*	9,15±0,13**

Примітки: * – різниця достовірна порівняно з показниками хворих до лікування; ** – з показниками хворих на ХГС 1-ї групи ($P < 0,05-0,001$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівняльному аналізі досліджуваних показників нейроендокринного статусу у хворих на ХГС після закінчення 6-місячного курсу ІФН-терапії виявлено, що у пацієнтів з повною первинною (1-а група) і біохімічною (2-а група) ремісією зареєстроване достовірне підвищення загальної потужності спектру, потужності спектру впливу гуморальних систем, симпатичної та парасимпатичної активності, вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів, порівняно з показниками пацієнтів без біохімічної та вірусологічної ремісії (3-я група).

Виявлене в нашому дослідженні у хворих на ХГС з повною первинною та біохімічною ремісією достовірне підвищення потужності ВРС у всіх досліджуваних ділянках спектру *Total power*, VLF, LF, HF, що поєднується з достовірним збільшенням вмісту депонованих в еритроцитах катехоламінів, які є основною ефекторною ланкою симпатичного відділу вегетативної нервової системи, свідчить про підвищення в результаті ІФН-терапії запасів енергії регуляторних систем організму, їх стійкості до стресових факторів, балансу в галузях регуляції, якості забезпечення цими системами захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів. Вищевказані зміни в параметрах нейровегетативної регуляції на фоні ІФН-терапії, на нашу думку, багато в чому визначили формування первинної повної ремісії у хворих 1-ї групи та біохімічної – у пацієнтів 2-ї групи.

Відповідно до сучасних уявлень, неспецифічною основою всіх адаптивних реакцій є зміни енергетичного обміну, що визначає подальший ланцюг регуляторних метаболічних і структурних змін в організмі, від яких багато в чому залежить тяжкість та результат захворювання [2, 8]. ВРС відбиває універсальну реакцію організму у відповідь на стрес і дозволяє судити про ступінь адаптаційної реакції організму на той або інший вплив у цілому [5, 8]. Неспецифічна стрес-реакція реалізується через дію стресорних гормонів симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем – катехоламінів і глюкокортикоїдів [3]. Високий рівень ВРС (у певних межах) відображає міру запасів енергії регуляторних систем організму, якість забезпечення ними захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах [5, 8-10]. За даними літератури [11], особи з більшою потужністю в спектрі LF демонструють вищу адаптацію до стресу, а зміна потужності LF корелює зі змінами концентрації катехоламінів крові [12], які відіграють важливу роль у модуляції тривалої адап-

тації до різних фізіологічних і патологічних стимулів [6]. Недостатність активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у поєднанні з парасимпатичними зрушеннями [13] можуть розглядатися як причина затримки клінічного видужання. При цьому прогноз хвороби визначається насамперед зменшенням ВРС [10].

Висновки

1. У хворих на ХГС монотерапія інтерфероном супроводжується поліпшенням показників нейроендокринного статусу.

2. Підвищення потужності ВРС у досліджуваних ділянках спектру, що поєднується з підвищенням індексу вегетативного балансу та вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів на фоні ІФН-терапії, супроводжується формуванням первинної біохімічної, а у деяких хворих і вірусологічної ремісії.

3. Динаміка досліджуваних параметрів нейроендокринного статусу на фоні ІФН-терапії свідчить про важливу роль нейроендокринних механізмів регуляції противірусного захисту хворих на ХГС.

Література

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Перспективи та особливості застосування деяких препаратів $\alpha 2a$ інтерферону в лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 34-44.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. – М., 1997. – 196 с.
3. Безрукова Г.А., Спирин В.Ф. Патологические аспекты развития профессиональных заболеваний и их лабораторная диагностика // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 11. – С. 7-13.
4. Рекомендации по лечению гепатита С (Согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27-28 февраля 2002 года) // Росс. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. 4-12.
5. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354-381.
6. Мордар А.І. Депонування і транспорт катехоламінів еритроцитами крові в нормі і патології (клініко-експериментальне дослідження: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 1996. – 47 с.
7. Bouvier M., Farley L., de Champlain O. Red blood cell catecholamine levels in normotensive and DOCA salt hypertensive rat // Amer. J. Physiol. – 1987. – V. 253. – P. 270-275.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 499 с.

9. Murata K., Araki S., Yokoyama K. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. – 1994. – V. 48, N 2. – P. 105-111.

10. Stefenelli T., Bergler Klein J., Globits. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure // Eur. Heart. J. – 1992. – V. 13, N 7. – P. 902-907.

11. Lane J.D., Adcock R.A., Burnett R.E. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress // Psychophysiology. – 1992. – V. 29, N 4. – P. 461-470.

12. Moriguchi A., Otsuka A., Kohara K. Evaluation of orthostatic hypotension using power spectral analysis // Am. J. Hypertens. – 1993. – V. 6, N 3, Pt 1. – P. 198-203.

13. Василенко Е.П. Клинико-патогенетическое значение вегетативных нарушений при вирусном гепатите А у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1988. – 16 с.

PARAMETERS OF NEUROENDOCRINOLGIC STATUS IN ESTIMATION OF INTERFERON-THERAPY EFFICIENCY AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O.V. Ryabokon, M.A. Andreychyn, Yu.M. Kolesnyk
SUMMARY. As a result of the carried out researches it is revealed, that at patients with a chronic hepatitis C monotherapy by interferon is accompanied by improvement of the neuroendocrinologic status parameters. The increase of heart rate variability capacity in researched areas of the spectrum, combined with the increase of an index of vegetative balance and the maintenance of deposited erythrocyte catecholamines against a background of interferon-therapy is accompanied by formation of primary biochemical, and in some patients virologic remission.

© Кузнецов С.В., Басок О.С., 2005
УДК 616.98:579.842.14]-053.4-085.37

С.В. Кузнецов, О.С. Басок

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КІПФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Харківський державний медичний університет

Наведено результати дослідження імунного стану 64 дітей, хворих на сальмонельоз, 24 з яких отримували в комплексній терапії кіпферон. Встановлено підвищення ефективності терапії хворих з попередньо визначеними порушеннями імунної відповіді, що дозволяє досягти швидшого видужання та запобігти розвитку загострень і ускладнень хвороби.

Високі показники захворюваності та смертності від сальмонельозу, швидке розповсюдження збудників, стійких до нових антибактерійних препаратів, диктують необхідність пошуку та розробки нових, ефективних методів його лікування [1-4].

Механізм розвитку патологічного процесу при сальмонельозі, де важливе значення має своєчасність та адекватність імунної відповіді, складний і ще не до кінця вивчений. В останні роки увага вчених привернута головним чином до клітинних ре-

акцій імунної системи та особливо проблем міжклітинних взаємодій, які обумовлені інтерлейкінами (ІЛ) [5-7]. Однак джерела літератури, присвячені вивченню ІЛ при кишкових інфекціях, зокрема при сальмонельозній інфекції, не численні, а результати досліджень суперечливі [8, 9]. Вчені вважають, що подальше поглиблене вивчення саме цих механізмів патогенезу дозволить обґрунтувати нові напрямки удосконалення терапії хворих на сальмонельоз і підвищити її ефективність [10, 11].

Мета роботи – удосконалення терапії дітей, хворих на сальмонельоз, на підставі вивчення їх імунного стану.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під спостереженням перебу-