

5. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Кимова И.А. Молекулы средней массы плазмы при вирусных гепатитах // Терапевт. архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 26-27.

6. Созинов А.С. Системная эндотоксемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 183-185.

7. Власова Л.И., Куликова Н.Н., Смекуна Ф.А. Определение уровня среднемoleкулярных пептидов у беременных с гестозом // Вопр. охр. мат. дет. – 1990. – № 10. – С. 19-21.

8. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.

9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С-Пб: Теза, 1998. – 332 с.

10. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д. и др. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса гепатита В с использованием клинико-лабораторных и морфологических исследований // Терапевт. архив. – 2001. – № 11. – С. 23-25.

11. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 164-193.

ENDOTOXEMIA AS A CRITERION OF REVELATION OF SUBTETRAPEPTIC ANK PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH SYMPTOM-FREE HBV-INFECTION

Yu.O. Randyuk

SUMMARY. The formation and development of endotoxemia in pregnant women with symptom-free HBV-infection is associated with duration of pathologic process. This is manifested by the increase of the medium-sized molecules in blood serum of patients with chronic course of HBV-infection, and the absence of reliable difference between the content of the medium-sized molecules in blood serum of healthy people and infected with HBV for the first time pregnant women. Higher content of the medium-sized molecules in the presence of markers of replicative activity of HBV than in their absence is observed.

© Андрейчин М.А., Рябоконе О.В., 2004
УДК 616.36-002-036.12:612.017.1]-02:574.24

М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконе

ВПЛИВ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЧОГО І НЕВИРОБНИЧОГО ХАРАКТЕРУ НА СУБПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКЛАД ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
Запорізький державний медичний університет

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) додаткові шкідливі фактори негативно впливають на субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів. У хворих на ХГС, що працюють на підприємствах із шкідливими умовами праці або часто вживають алкоголь, встановлена значніша імунодепресія Т-клітинної ланки імунітету при активації гуморальної порівняно з хворими на ХГС без впливу цих факторів.

HCV-інфекція є однією з причин формування хронічного гепатиту [1]. Відповідно до сучасних

виявлених результатів хвороби залежить як від факторів вірусу, так і від стану внутрішнього середовища макроорганізму («факторів хазяїна»). Генетична схильність при багатьох хворобах виходить зараз на одне з перших місць [2]. Залежно від генотипу HLA, антигени якого беруть участь у всіх фазах імунної відповіді та контролюють її інтенсивність, сприйнятливості до HCV і результати хвороби можуть бути різними. Подібний взаємозв'язок між антигенами HLA та імунною відповіддю виявлений у хворих на HCV-інфекцію [3-7]. Під впливом умов довкілля можливе ослаблення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

індивідуальної резистентності макроорганізму. Це спостерігається при дії таких факторів, як стреси, прийом імунодепресантів, радіація, наркоманія, коінфекція, що сприяють пригніченню імунної системи і, як наслідок цього, тривалій персистенції HCV в організмі. Такі інфекційні захворювання, як ВІЛ-інфекція, гепатит В, є незалежними факторами пригнічення імунної системи, а поєднання їх з гепатитом С призводить до гірших результатів [8, 9]. Крім перерахованих існує велика кількість інших факторів, що можуть пригнічувати кровотворну систему, ушкоджувати печінку. Значення багатьох із цих факторів, здатних впливати на стан імунної системи інфікованого HCV (крім самого вірусу гепатиту С), ще недостатньо вивчене і необхідно їх ретельне виявлення.

Мета роботи – вивчити субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів у хворих на ХГС, що мають шкідливі умови праці або часто вживають алкоголь.

Матеріали і методи

Обстежено 225 пацієнтів віком від 18 до 61 року (чоловіків – 153, жінок – 72). ХГС діагностували на основі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, інструментальних обстежень (ультразвукового дослідження), у 74 (32,9 %) хворих морфологічно досліджено тканину печінки. Етіологічно діагноз підтверджений кількарізним виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу ГС (анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG) методом імуноферментного аналізу і RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Тривалість захворювання становила від 1 до 9 років. Маркерів гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, DNA-HBV) і А (анти-HAV IgM) у крові обстежуваних хворих не знайдено.

Пацієнтів розділили на групи: 1-а – 149 хворих на ХГС; 2-а – 48 хворих на ХГС, що мали шкідливі умови праці на промислових підприємствах; 3-я – 28 хворих на ХГС, які часто вживали алкоголь.

Нині найбільш адекватними й точними методами оцінки вмісту імунокомпетентних клітин у периферичній крові служать тести з використанням моноклональних антитіл. Імунологічні методи, що були використані при обстеженні 128 пацієнтів, включали визначення загальної кількості Т-лімфоцитів у крові та їх субпопуляцій. Лімфоцити виділяли з гепаринізованої крові центрифугуванням на градієнті фіколл-верографіна (щільність 1,077 г/мл). Мембранні маркери клітин CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ виявляли за допомогою моноклональних антитіл фірми IMMUNOTECH (Франція). До 300 мкл лімфоцентрату, що містить $4,5 \times 10^5$ клітин, додавали 10 мкл моноклональних антитіл, що тестували та інкубували 24 год при температурі +4 °С, після чого додавали 10 мкл FITC IgG й

інкубували протягом години при температурі 37 °С. Мембранні маркери клітин CD16⁺ і CD20⁺ виявляли за допомогою моноклональних антитіл «Сорбент» (Росія). До 50 мкл лімфоцентрату додавали 5 мкл відповідного моноклонального антитіла та інкубували 45 хв при +4 °С, після чого додавали 150 мкл розчину Хенкса і центрифугували протягом 5 хв. Після видалення супернатанту до осаду відмитих клітин додавали 50 мкл FITC IgG й інкубували 30 хв при +4 °С. Клітини аналізували методом імунофлуоресценції з використанням мікроскопа *Axioscop* (Zeiss, Німеччина). Кількість антигенопозитивних клітин визначали як відсоток флуоресцентних клітин при перегляді 200 лімфоцитів за винятком відсотка флуоресцентних клітин, що спостерігалися в препараті негативного контролю. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

У 196 пацієнтів визначали вміст у сироватці крові цитокінів, використовуючи ELISA-набори для кількісного визначення інтерлейкінів (ІЛ): *ProCon* (Росія) – ІЛ-2 і ІЛ-4; *BIOSOURCE (EUROPE S.A.)* – ІЛ-12; *DIACLONE* (Франція) – ІЛ-6; *DRG* (Німеччина) – для визначення трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Імуноферментний аналіз проведено з використанням приладу *DigiScan-400* (Австрія). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «*Microsoft Excel*». Вираховували середні значення (M), середні похибки середньої арифметичної (m), коефіцієнти кореляції (r); вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Продовжуючи початі раніше дослідження [10-12], вивчали вміст субпопуляцій лімфоцитів як неспецифічної ланки – CD16⁺, так і адаптивної – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ і цитокінів – ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, TGF- $\beta 1$ у хворих на ХГС із наявністю шкідливих факторів праці та хворих на ХГС, які часто вживали алкоголь.

При вивченні лейкограми периферичної крові хворих 2-ї і 3-ї груп привертає увагу істотне зниження абсолютної кількості лімфоцитів ($P < 0,05$). При дослідженні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах крові виявлена імунодепресія Т-клітинної ланки, що проявилось зниженням ($P < 0,01$) стосовно контрольної групи відносної й абсолютної кількості CD16⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитів та імунорегуляторного індексу при активації гуморальної ланки імунітету – підвищенні відносної й абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів ($P < 0,01$).

При цьому, у хворих 2-ї групи, порівняно з особами 1-ї групи, виявлене зниження ($P < 0,05$) аб-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

солотної кількості CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів із тенденцією до зниження (P>0,05) абсолютної кількості CD16⁺, CD3⁺ лімфоцитів і імунорегуляторного індексу при підвищенні (P<0,05) абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів.

У хворих 3-ї групи, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, також виявлене зниження (P<0,05) відносної кількості CD3⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, відносної й абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів й імунорегуляторного індексу при тенденції до зниження (P>0,05) абсолютної кількості CD8⁺, CD16⁺ і CD3⁺ лімфоцитів і з тенденцією до підвищення (P>0,05) абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів (табл. 1).

Відомо, що в ефективності імунного нагляду важливе значення має не тільки кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів, але й їх функціональна активність, здатність до експресії цитокінів, які є регуляторами міжклітинних взаємодій [13-16].

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих на ХГС 2-ї і 3-ї груп рівень ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-

12 був достовірно знижений (P<0,01), а кількість ІЛ-4 і TGF-β1 – достовірно перевищувала норму (P<0,01). Виявлені прямі корелятивні зв'язки у хворих на ХГС 2-ї групи між абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-12 (r=+0,40), абсолютним вмістом CD8⁺ і ІЛ-2 (r=+0,34), абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-2 (r=+0,32), абсолютним вмістом CD16⁺ і ІЛ-2 (r=+0,42), абсолютним вмістом CD20⁺ і ІЛ-4 (r=+0,23). У хворих на ХГС 3-ї групи також відзначені позитивні корелятивні зв'язки між абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-12 (r=+0,58), абсолютним вмістом CD8⁺ і ІЛ-2 (r=+0,47), абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-2 (r=+0,48), абсолютним вмістом CD16⁺ і ІЛ-2 (r=+0,51), абсолютним вмістом CD20⁺ і ІЛ-4 (r=+0,50).

У хворих цих груп, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, виявлене зниження продукції ІЛ-12 макрофагами (P<0,01) при підвищенні (P<0,05) вмісту TGF-β1 і ІЛ-4, що є основним фактором диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у Th 2-го типу, при тенденції до зниження вмісту ІЛ-2 (P>0,05, табл. 2).

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів крові хворих на ХГС (M±m)

Показник		Контроль (n=20)	Хворі на ХГС		
			1-а група (n=78)	2-а група (n=32)	3-я група (n=18)
Лейкоцити, Г/л		6,42±0,23	5,47±0,15*	4,69±0,16***	5,99±0,18
Лімфоцити	%	32,7±2,2	34,3±0,9	33,4±0,8	29,6±1,9**
	Г/л	2,12±0,19	1,79±0,06	1,58±0,07***	1,67±0,13
CD3 ⁺	%	69,1±1,4	48,6±0,4*	50,3±0,9*	45,1±0,8**
	Г/л	1,47±0,14	0,86±0,03*	0,79±0,05*	0,75±0,08*
CD4 ⁺	%	44,6±1,3	31,0±0,3*	32,4±0,7*	29,4±0,7***
	Г/л	0,93±0,07	0,56±0,01*	0,49±0,03***	0,48±0,03***
CD8 ⁺	%	25,2±0,9	21,6±0,2*	22,1±0,3*	20,4±0,4***
	Г/л	0,55±0,07	0,39±0,01*	0,34±0,02***	0,34±0,03*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,79±0,10	1,46±0,01*	1,43±0,02*	1,43±0,02*
CD16 ⁺	%	15,0±1,1	9,9±0,4*	9,8±0,4*	9,6±0,5*
	Г/л	0,31±0,02	0,17±0,01*	0,15±0,02*	0,15±0,02*
CD20 ⁺	%	12,5±0,6	23,3±0,4*	24,1±0,5*	22,8±0,7*
	Г/л	0,26±0,02	0,34±0,01*	0,40±0,02***	0,37±0,03*

Примітка (тут і далі): * – достовірна різниця порівняно з контролем; ** – порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 2

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	Хворі ХГС		
		1-а група, (n=125)	2-а група, (n=46)	3-я група, (n=25)
ІЛ-2, МО/мл	212,62±10,37	99,17±5,06*	89,64±7,58*	88,54±11,52*
ІЛ-4, пкг/мл	9,81±0,99	124,18±10,33*	168,39±13,91***	198,44±16,05***
ІЛ-6, пкг/мл	3,37±0,23	2,04±0,12*	1,96±0,17*	2,08±0,22*
ІЛ-12, пкг/мл	195,41±11,77	107,44±4,98*	63,13±6,68***	58,34±6,95***
TGF-β1, пкг/мл	1218,8±133,4	2875,3±95,4*	3179,1±118,1***	3596,4±138,0***

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що в елімінації вірусів та інфікованих ними клітин основну роль відіграють цитолітичні CD8⁺ лімфоцити (ЦТЛ) і природні кілери (NK). Однак для запуску імунної відповіді першорядне значення має встановлення клітинних і рецепторних контактів між антигенопрезентуючими клітинами (АПК), до яких належать макрофаги, і Т-хелперами, тобто необхідна сполучна ланка між механізмами неспецифічного захисту і специфічною імунною відповіддю [15, 17]. Макрофаги, представляючи антиген вірусу на своїй мембрані в сукупності з молекулами МНС II класу CD4⁺ лімфоцитам, секретують ІЛ-12, що є не тільки основним фактором диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у Т-хелпери 1-го типу (Тх1), але й здатний 100-кратно збільшувати активність NK при посиленні їх адгезивності [18, 19].

У хворих на ХГС виявлене пригнічення як першої (неспецифічної) лінії захисту від вірусу гепатиту С, так і адаптивної імунної відповіді. Вірогідно низька експресія антигену CD16⁺ на лімфоцитах, майже 2-3-разове зниження кількості ІЛ-12 у хворих на ХГС свідчать про слабку протівірусну резистентність макроорганізму. Можливо, зниження продукції ІЛ-12 пов'язано з персистенцією і реплікацією HCV у мононуклеарних клітинах [20-22], що дозволяє вірусу порушити здатність АПК до процесингу і презентації вірусу Тх. Однак значне зменшення продукції ІЛ-12 сприяє порушенню диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у бік Тх1. Подібні результати спостерігали й інші автори, що виявили зниження експресії макрофагами ІЛ-12 [23, 24].

Вирішальну роль у протівірусному імунітеті, відповідно до сучасних уявлень, відіграють Тх1. Нормальне функціонування імунної відповіді будується на балансі Тх1 і Тх2, заснованому на рівноцінній продукції ними регуляторних цитокінів, коли проліферація Тх1 супроводжується виробленням ІЛ-2, проліферація Тх2 – ІЛ-4 [13, 15, 16, 19].

В обстежених хворих на ХГС, особливо у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, вірогідно низька експресія антигену CD4⁺ на лімфоцитах, значне зниження продукції ІЛ-2 свідчать про слабку проліферативну відповідь Тх на антигени HCV і про порушення рівноваги в активації Тх1 і Тх2 по шляху домінування Тх2, про що може свідчити високий вміст ІЛ-4, що переводить диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у бік Тх2. На фоні пригнічення клітинного імунітету активується гуморальний, про що свідчить, крім збільшення вмісту ІЛ-4, підвищена експресія CD20⁺ лімфоцитів. Домінування ролі цитокінів Тх2 в обстежених пацієнтів, зокрема ІЛ-4, призводить,

на думку ряду авторів [14, 15], лише до розвитку імунопатологічного стану. Антитіла при ХГС не мають вірусонейтралізуючих властивостей і, незважаючи на наявність їх у крові, інфекційний процес продовжується й може призводити до значних морфологічних змін у печінці хворих [25]. Підтвердженням цього є висока продукція TGF- β 1 у хворих, особливо 2-ї і 3-ї груп. Відомо, що TGF- β 1 не тільки пригнічує імунні реакції [15], але й розгальмовує синтез колагену і забезпечує ремоделювання позаклітинного матриксу [26-28].

Найбільше пригнічення клітинної імунної відповіді, виявлене у хворих 2-ї і 3-ї груп, пов'язано, ймовірно, з дією не тільки HCV, але й факторів невірусного походження. Хворі на ХГС 2-ї групи тривалий час працювали на підприємствах із шкідливими умовами (коксохімічні, машинобудівні, сталеплавильні підприємства, цехи фарбування й ін.). Відомо, що при тривалому впливі навіть невеликих доз виробничих отрут розвивається хронічна інтоксикація, при якій можливе ураження кісткового мозку й печінки [29, 30]. Ймовірно, шкідливі фактори виробничого характеру могли разом з HCV сприяти пригніченню клітинного імунітету і, можливо, служать фактором прискорення прогресування ураження печінки у хворих на ХГС.

Особи 3-ї групи протягом тривалого часу часто вживали алкоголь. Супутнє алкогольне ураження печінки обтяжує ХГС за рахунок механізмів, що призводять до активації вірусної реплікації, підвищення кількості квазівидів HCV [31], і знижує ефективність лікування [32]. При ретроспективному аналізі даних у пацієнтів із HCV-інфекцією, що перенесли дві біопсії з інтервалом у середньому 6,3 року, виявлено [33], що навіть помірне вживання алкоголю (менше 40 г етанолу на день) підсилює прогресування фіброзу у нелікованих протівірусними препаратами інфікованих HCV пацієнтів. Зараз є підстави вважати, що для раннього розвитку цирозу печінки необхідні крім HCV додаткові пошкоджуючі невірусні фактори, до яких насамперед належать алкоголь, гепатотоксичні препарати і т. ін. [34].

В обстежених хворих, особливо 2-ї і 3-ї груп, крім зниження кількості CD4⁺ лімфоцитів, виявлене достовірне зниження CD8⁺ лімфоцитів і зменшення більш ніж у два рази продукції ІЛ-2 – основного пара- і автокринного регулятора проліферації і диференціювання майже усіх видів імункомпетентних клітин, що раніше був відомий як фактор росту Т-лімфоцитів. ІЛ-2 не тільки стимулює проліферацію Тх1, але й активує макрофа-

ги, діяльність NK і антигеноспецифічних CD8⁺ лімфоцитів [13]. Для диференціювання CD8⁺ лімфоцитів у ЦТЛ, які здатні здійснювати клінінговий ефект, та їх проліферації необхідна, крім розпізнавання на поверхні інфікованих HCV гепатоцитів антигенів вірусу, зв'язаних із молекулами MHC I класу, достатня кількість ІЛ-2, основним продуцентом якого є Тх1 [16]. Порушення генерації сигналів призводить до дефектів активації клітин. Виявлена при дослідженні Т-клітинна імунодепресія у хворих на ХГС усіх трьох груп говорить про неповноцінність імунної відповіді, що недостатньо для стримування інфекційного процесу.

Висновки

1. У хворих на ХГС, що працюють на підприємствах зі шкідливими умовами або часто вживають алкоголь, виявлена значна імунодепресія Т-клітинної ланки імунітету при активації гуморального.

2. Шкідливі умови праці у хворих на ХГС негативно впливають на субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокинів. У таких пацієнтів, порівняно з показниками хворих на ХГС 1-ї групи, знижена абсолютна кількість лімфоцитів, CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, ІЛ-12 при вірогідно підвищеному вмісті CD20⁺ лімфоцитів, ІЛ-4 і TGF-β1.

3. Часте вживання алкоголю хворими на ХГС призводить до істотного, порівняно з показниками хворих на ХГС 1-ї групи, зниження відносної кількості CD3⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, відносної й абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, ІЛ-12 при підвищенні вмісту ІЛ-4 і TGF-β1.

4. Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів і вмісті цитокинів у хворих на ХГС із додатковими шкідливими факторами невірусного походження свідчать про поглиблення імунодепресії Т-клітинної ланки імунітету за активації гуморального.

Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-ох т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
2. Шулуток Б.І. Болезни печени и почек. – Изд. 2-е, испр. и дополн. – СПб: РЕНКОР, 1995. – 480 с.
3. Pape G.R., Gerlach T.J., Diepolder H.M. et al. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus // *J. Viral. Hepat.* – 1999. – V. 6, Suppl. 1. – P. 36-40.
4. Peano G., Menardi G., Ponzetto A. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? // *Arch. Int. Med.* – 1994. – V. 154, N 23. – P. 2733-2736.

5. Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population // *Hepatology.* – 2000. – V. 31, N 6. – P. 1334-1337.

6. Thursz M., Yallop R., Goldin R. et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCOPE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research // *Lancet.* – 1999. – V. 354. – P. 2119-2124.

7. Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T. HLA association with hepatitis C virus infection // *Hum. Immunol.* – 2000. – V. 61. – P. 348-353.

8. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Иванников И.О. Клинические проявления и особенности течения сочетанной инфекции вирусами гепатита В, С, D // *Рос. мед. журн.* – 2000. – № 4. – С. 51-53.

9. Soto B., Saechez-Quero A., Rodrigo L. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1997. – V. 26. – P. 1-5.

10. Рябоконе Е.В. Оценка клеточных показателей иммунного статуса больных с различными формами HCV-инфекции // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 1. – С. 19-24.

11. Рябоконе О.В., Колесник Ю.М., Туманський В.О. Вміст трансформуючого фактору росту 1β і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію // *Лабораторна діагностика.* – 2003. – № 3. – С. 6-9.

12. Рябоконе О.В., Колесник Ю.М. Клініко-імунологічна характеристика різних форм HCV-інфекції // *Інфекційні хвороби.* – 2002. – № 3. – С. 9-11.

13. Возіанов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокини. Біологічні та протипухольові властивості. – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.

14. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – 604 с.

15. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир. – 2000. – 592 с.

16. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 603 с.

17. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии // *Аллергология и иммунология.* – 2003. – № 2. – С. 62-63.

18. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // *Иммунология.* – 1999. – № 4. – С. 5-9.

19. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // *Там же.* – 2001. – № 4. – С. 16-20.

20. Crovatto M., Pozzato G., Zorat F. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C-virus-infected patients are replication sites of the virus // *Haematologia.* – 2000. – V. 85. – P. 356-361.

21. Ferri C., Civita L., Zignego A.L. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 27. – P. 711-718.

22. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гушин А.Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

неясними гематологічними синдромами // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 13-17.

23. Yamashiki M., Nishimura A., Huang X.X. Effects of the Japanese herbal medicine «Sho-Saiko-to» (TJ-9) on interleukin-12 production in patients with HCV-positive liver cirrhosis // Dev. Immunol. – 1999. – V. 7. – P. 17-22.

24. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.

25. Cosserat O. Immunological discordances in C virus chronic hepatitis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – V. 11. – P. 31-36.

26. Friedman S.L., Maher J.J., Bissell M. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: Report of the AASLD single topic basic research conference // Hepatology. – 2000. – V. 32, N 6. – P. 1403-1408.

27. Knittel T., Janneck T., Muller L. Transforming growth factor-1beta-regulated gene expression of Ito cells // Ibid. – 1996. – V. 24, N 2. – P. 352-360.

28. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. Cytokines and the liver // J. Hepatology. – 1997. – V. 27. – P. 1120-1132.

29. Ткачишин В.С. Профессиональные токсические гепатиты // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 4-7.

30. Лекции по профессиональным болезням / Под ред. В.М. Мако́тченко. – К.: Вища школа, 1991. – 328 с.

31. Vento S., Cainelli F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? // Lancet. Infect. Dis. – 2002. – V. 2, N 5. – P. 303-309.

32. Oshita M., Hayaschi N., Kasahara A.A. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – V. 20. – P. 1115.

33. Westin J., Lagging L.M., Spak F. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. – 2002. – V. 9, N 3. – P. 235-241.

34. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных заболеваний печени // Клин. медицина. – 2002. – № 3. – С. 14-19.

INFLUENCE OF HARMFUL FACTORS OF INDUSTRIAL AND AGRICULTURAL CHARACTER OF SUBPOPULATION STRUCTURE OF LYMPHOCYTES AND CONTENT OF CYTOKINES AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, O.V. Ryabokon

SUMMARY. As a result of the carried out researches it is revealed that at patients with chronic hepatitis C additional harmful factors negatively influence the subpopulation structure of lymphocytes and the content of cytokines. At patients with chronic hepatitis C, who work at the enterprises with harmful working conditions or frequently use alcohol, more expressed immunodepression of T-cellular link of immunodefence is registered at the activation of humoral one, in comparison with patients without influence of additional harmful factors.

© Андрейчин М.А., Завіднюк Н.Г., Андрейчин Ю.М., 2004
УДК 616.9-022.6-085.272.4

М.А. Андрейчин, Н.Г. Завіднюк, Ю.М. Андрейчин

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Під спостереженням були хворі на вітряну віспу, оперізувальний герпес і гнійний верхньощелепний синусит, яким ускладнились ГРВІ. Застосування таблетованої та ін'єкційної форм циклоферону сприяло клінічному одужанню та поліпшенню імунологічних показників організму.

Існують два основних підходи до використання інтерферону (ІФН) при вірусних захворюван-

нях – введення готових препаратів екзогенно та індукція вироблення власного ІФН [1-5].

Індуктори ендogenous інтерфероноутворення мають певні переваги порівняно з препаратами ІФН: при їх уведенні виробляється ІФН, який не володіє чужорідною антигенністю; слабка потенційна пірогенність і алергенність; мінімальна небезпека виникнення аутоімунних процесів. Синтез індукваного ІФН в організмі збалансований і піддається