

12. Фукс П.П. Биоценотические аспекты взаимодействия вируса инфекционного ринотрахеита и микоплазм крупного рогатого скота / П.П. Фукс // Ветеринарная медицина: экономические, социальные и экологические проблемы: респуб. конф., 20-22 ноября 1990 г. : тез. докл. – Х., 1990. – С. 49.

13. Фукс П.П. Вирусно-микоплазменная патология генитальных и респираторных органов крупного рогатого скота (этиология, патогенез, диагностика): автореф. дисс.... д-ра вет. наук: / П.П. Фукс. – Казань, 1991. – 34 с.

MYCOPLASMA HOMINIS IN ASSOCIATION WITH HERPES SIMPLEX VIRUS: THE ROLE IN DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES OF LARYNX

I.V. Korovayeva, N.H. Popova, I.I. Kyrychenko, L.O. Popova, I.M. Zvyaholska, L.O. Panchenko

SUMMARY. The impotent rule of Mycoplasma hominis and Herpes simplex virus association has been established in etiology of acute and chronic infectious inflammatory diseases of larynx especially in case of prolonged current.

Key words: *Mycoplasma hominis, Herpes simplex virus, acute and chronic laryngitis.*

Отримано 1.08.2011 р.

© Андрейчин М.А., Рябоконе Ю.Ю., 2012
УДК 616.36-002-031.63-036.12-085-032-036.8

М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконе

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПЕРЕБИГЕ ХРОНИЧНОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ ТА ЇЇ КОРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ L-АРГИНИНУ

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

При хронічній HCV-інфекції у більшості хворих реєструються біохімічні й інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції, що відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові, що дає змогу обґрунтувати необхідність патогенетичної корекції виявлених порушень. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну (тивортин), що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення вмісту нітритів у сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

Ключові слова: *хронічний гепатит С, ендотеліальна дисфункція, L-аргінин.*

Актуальність HCV-інфекції обумовлена не лише значною розповсюдженістю та високим ризиком формування цирозу печінки, а й системністю уражень з розвитком позапечінкових (ПП) проявів захворювання [1]. Вважається, що в розвитку ПП уражень основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [2, 3]. Провідною ланкою в патогенезі цих проявів є лімфотропність HCV, наслідком чого є зниження порогу активації В-лімфоцитів, клональна їх проліферація, продукція широкого спектру аутоантитіл, утворення імунних комплексів, змішаних кріоглобулінів, що створює субстрат імунopatологічних реакцій [2, 4].

Дисфункція ендотелію на сьогодні розглядається не лише як складова частина патологіч-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного процесу, але й як первинний пусковий механізм розвитку багатьох захворювань, що в подальшому погіршує їх перебіг [5, 6]. На думку дослідників [4, 7, 8], ендотелій є активним нейроендокринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь якого серцево-судинного, хронічного запального або автоімунного захворювання. В патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції важливу роль відіграє пряме ураження судин. До факторів, що призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, відносять депозицію імунних комплексів у стінці судин, наявність антинуклеарних цитоплазматичних автоантитіл та ін. [9, 10].

У сучасній літературі є лише невелика кількість робіт, що присвячені визначенню стану ендотелію у пацієнтів з хронічними гепатитами [11, 12]. Проте дослідження свідчать про наявність у таких хворих ендотеліальної дисфункції та залежність її від тяжкості хвороби. За даними авторів [11], у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ознаки ураження ендотелію проявляються підвищенням кількості десквамованих ендотеліоцитів, рівня васкулоендотеліального фактора росту в плазмі крові та поєднуються з ознаками його дисфункції. При ХГС є чимало патогенетичних аспектів, що обумовлюють ураження ендотелію. З одного боку, певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є криоглобуліни. З іншого боку, доведено можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [13, 14].

Субстанції, що продукуються ендотеліальними клітинами, вельми різноманітні: фактори, що впливають на судинний тонус; модулятори клітинного росту; модулятори запальних реакцій; фактори, що беруть участь в гемостазі та тромболізісі. Ендотеліальні клітини специфічно реагують на різні молекулярні сигнали, виконують різноманітні функції, в тому числі транспортні, бар'єрні, беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі цитокінів, ангіогенезі, регулюють процеси згортання крові й агрегації тромбоцитів, судинний тонус й імунозапальні реакції. Порушення функції ендотелію, а саме дисбаланс між різними системами медіаторів ендотелію, свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції [15].

Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та ва-

зоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні автокринної регуляції [15]. При тривалому впливі уражуючих факторів (гіпоксія, токсини, імунні комплекси, медіатори запалення, гемодинамічне перевантаження та ін.) відбувається персистуюча активація з ураженням ендотеліальних клітин, що призводить внаслідок поступового виснаження їх компенсаторної здатності до патологічної відповіді й на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення, підсилення клітинної проліферації й інших ефектів активованого ендотелію, що мають різні клінічні маніфестації [16].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж в судинах малого калібру він синтезується в більших концентраціях, ніж в крупних [17]. Низький вміст NO та обумовлений цим розвиток ендотеліальної дисфункції є одною з провідних ланок патогенезу багатьох патологічних станів [18]. Дефіцит NO може виникнути як результат зниження його синтезу або підвищення оксидативної інактивації в нітрит, нітрат або пероксинітрат [19]. Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільно радикального ушкодження мембран клітин, зниження протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи. При прогресуванні ендотеліальної дисфункції відбуваються зміни, що характеризуються підвищенням судинного тону, протромботичного стану, запальної активності лейкоцитів з подальшим проникненням їх в судинну стінку; гладком'язові клітини мігрують й проліферують, збільшується судинна проникність [20]. Запальний процес може призвести до персистуючого ураження тканин внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції [21]. На думку дослідників [22], як запалення, так й оксидативний стрес є ключовими факторами розвитку ураження судин ще за відсутності маніфестації клінічних проявів захворювання.

Єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [19, 23]. L-аргінін гідроксильюється до L-гідрокси-аргініну з подальшим окисненням до NO й L-цитруліну. NO дифундує в гладком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат-пов'язане розслаблення гладком'язових клітин шляхом активації гуанозин-3',5'-монофосфат-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорилуванням калієвих каналів, зниженням рівня іонів

кальцію в цитозолі клітин та деполяризацією легких ланцюгів міозину [24]. Цей процес має назву ендотеліязалежної вазодилатації, що є основою регуляції регіонального кровоплину [25].

Наявність та прогресування ендотеліальної дисфункції є предиктором необхідності більш агресивної або комбінованої медикаментозної терапії [26]. Включення до патогенетичної терапії засобів, що здатні зменшити ендотеліальну дисфункцію, сприяє поліпшенню перебігу захворювання [27].

Перспективним напрямком в корекції ендотеліальної дисфункції є застосування L-аргініну. Шлях L-аргінін→NO відіграє головну роль у підтримці нормальної ендотеліальної функції, а саме в підтримці нормального артеріального тиску, функції міокарду, запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно радикального ураження [28-30]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби [31].

Виявлена в наших попередніх дослідженнях [32] ендотеліальна дисфункція у хворих на ХГС та більша її виразність при розвитку ПП проявів підтверджує клініко-патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції. Тому зазначене вище обумовило напрямок патогенетичної корекції порушень функції ендотелію у цих хворих із застосуванням L-аргініну (тивортин).

Мета роботи – визначити стан ендотеліязалежної функції у хворих на хронічну HCV-інфекцію та оцінити ефективність застосування L-аргініну (тивортин) в корекції виявлених порушень.

Пацієнти і методи

В дослідження було включено 78 хворих на ХГС: чоловіків – 43, жінок – 35. Вік хворих в середньому склав $(41,7 \pm 1,3)$ року. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала $(4,0 \pm 0,5)$ року. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою.

В динаміці патогенетичного лікування обстежено 42 хворих на ХГС, які були розділені на групи: I група – 18 хворих, які додатково до патогенетичного лікування отримали курс терапії L-аргініном (тивортин) по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7-10 днів, потім пероральний прийом тивортину аспартату по 5 мл 4 рази в день протягом 2-х тижнів; II – група – 24 пацієнти, які лікувалися лише базисними засобами.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів, нітритів, L-аргініну в сироватці крові. Методом ІФА визначали кількісний вміст ендотеліну-1

в сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Контрольну групу склали 15 здорових осіб. Спеціальні лабораторні дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Функціональний стан судинної системи визначали згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії [33] до та після тимчасової оклюзії артерії манжеткою тонометра за допомогою лінійного датчику з частотою 12 МГц на апараті "MyLab50 CV" (Esaote, Італія). Згідно загальноприйнятими стандартами, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра артерії після оклюзії більше ніж на 10 %. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини ЗДМУ к.мед.н. Колесником М.Ю.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами проведених досліджень ознаки ендотеліальної дисфункції виявлялися у більшості хворих на ХГС. Так, біохімічні ознаки, а саме зниження вмісту нітритів та/або збільшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові відзначено у 49 (62,8 %) пацієнтів. За даними УЗД плечової артерії наявність ендотеліальної дисфункції підтверджено у 44 (56,4 %) хворих на ХГС. В середньому, вміст нітритів, що є стабільними метаболітами NO, та показник реактивної гіперемії плечової артерії у хворих на ХГС були нижче ($p < 0,01$), а вміст ендотеліну-1 в сироватці крові вище ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб. Крім того, у хворих на хронічну HCV-інфекцію ознаки ендотеліальної дисфункції поєднувалися з низьким рівнем в сироватці крові L-аргініну, що є субстратом для синтезу оксиду азоту (табл. 1).

Результати дослідження свідчать, що за наявності біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС (49 пацієнтів) виразність цитолітичного синдрому була вище ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХГС з незмінними показниками вмісту нітритів й ендотеліну-1 (29 пацієнтів) в сироватці крові: активність АлАТ склала $(2,15 \pm 0,17)$ проти $(1,63 \pm 0,19)$ ммоль/(год×л). Взаємозв'язок між виразністю ендотеліальної дисфункції та цитолітичного синдрому підтверджує наявність прямого корелятивного зв'язку середньої сили між вмістом ендотеліну-1 та активністю АлАТ у сироватці крові ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Показники ендотеліязалежної функції та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС (M±m)

Показник	Здорові люди (n=15)	Хворі на ХГС (n=78)
Нітрити, мкмоль/л	0,028±0,001	0,024±0,001*
Ендотелін-1, нг/мл	0,916±0,040	1,040±0,019*
Реактивна гіперемія, %	> 10	8,05±1,21
L-аргінін, мкмоль/л	140,15±7,32	100,76±7,71*

Примітка. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01).

Зафіксовано також певні закономірності виразності дисфункції ендотелію залежно від наявності окремих позапечінкових проявів ХГС. Серед обстежених хворих виявлялися такі позапечінкові прояви: змішана криоглобулінемія (КГЕ) (52–66,7 %); клінічні ознаки КГЕ-синдрому, а саме поєднання астеновегетативних проявів з артралгіями (28–35,9 %), судинною пурпурою (19–24,4 %); геморагічний васкуліт (14,1 %); ураження нирок (5,1%); ураження щитоподібної залози (16,7 %); цукровий діабет 2-го типу (8,9 %); червоний плоский лишай (7,7 %); сухий синдром (8,9 %);

периферична полінейропатія (2,6 %); синдром Рейно (2,6 %); В-клітинна неходжкінська лімфома (1,3 %); пізня шкірна порфірія (1,3 %) тощо. Аналіз параметрів ендотеліальної дисфункції показав найвищий вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС з наявністю клінічних проявів геморагічного васкуліту, асоційованого з КГЕ, що в середньому склав (1,115±0,025) нг/мл й був вищим за відповідний показник хворих на ХГС з наявністю лише лабораторних ознак змішаної КГЕ та показника пацієнтів з ХГС, які не мали позапечінкових проявів захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС залежно від позапечінкових проявів (M±m)

Група	Ендотелін-1, нг/мл
Здорові люди (n=15)	0,916±0,040
Хворі на ХГС без клініко-лабораторних ознак позапечінкових проявів (n=16)	0,988±0,041
Хворі на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ (n=14)	1,025±0,035*
Хворі на ХГС з клінічними проявами геморагічного КГЕ – васкуліту (n=11)	1,115±0,025*..***
Хворі на ХГС з поєднанням клініко-лабораторних ознак змішаної КГЕ та цукрового діабету 2-го типу (n=7)	1,129±0,038*..***

Примітки: * – різниця достовірна (p<0,05-0,01) порівняно зі здоровими людьми; ** – порівняно з хворими на ХГС без позапечінкових проявів; *** – порівняно з хворими на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ.

Виявлені в нашому дослідженні зміни функціонального стану ендотелію, виразність яких пов'язана з активністю гепатиту та появою позапечінкових проявів захворювання, свідчать про значну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції. Ступінь ендотеліальної дисфункції за рівнем підвищення ендотеліну-1 в сироватці крові, за результатами наших досліджень, виявився найбільш інформативним у відображенні особливостей перебігу ХГС. Відомо, що ендотелін-1 належить до факторів, синтез яких в нормальних фізіологічних умовах практично не відбувається, проте різко підвищується при стимуляції ендотелію [34]. Дані сучасної літератури

підтверджують, що при порушенні ендотеліязалежної вазодилатації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин і тяжкістю клінічного стану хворих [15, 35].

Ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою й незалежним предиктором несприятливого прогнозу при багатьох захворюваннях [36], що обумовлює необхідність своєчасної її корекції. В патогенетичному лікуванні хворих з патологією печінки актуальним є застосування засобів на основі природних метаболічних сполук, зокрема L-аргініну. В багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що введення L-аргініну – субстрату для синтезу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

NO – може зменшити прояви ендотеліальної дисфункції [37, 38]. Введення L-аргініну може не лише потенціювати синтез NO, а й підвищувати біоактивність NO за рахунок прямої антиоксидантної дії, стимулювати виділення гістаміну, що доповнює вазодилататорний ефект та знижує активність норадреналіну, сприяючи дії ендогенних вазодилататорів, зокрема NO [38, 39]. Ефективність L-аргініну залежить від початкового стану ендотелію [40, 41], а саме за наявності ендотеліальної дисфункції ефект є більш вираженим.

У дослідженні ми порівняли динаміку змін показників ендотеліозалежної функції у хворих на ХГС, які додатково до базисного лікування отримали курс терапії L-аргініном (I група), та пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, що лікувалися лише базисними засобами (II група). Всі ці хворі мали біохімічні та інструментальні ознаки дисфункції ендотелію, були зіставними за наявністю позапечінкових проявів, віком, статтю, тривалістю захворювання.

За результатами наших досліджень, включення L-аргініну (тивортин) до патогенетичного лікування призводило до насичення сироватки крові основним субстратом для синтезу оксиду азоту та сприяло відновленню функції ендотелію, що підтверджувала позитивна динаміка змін показників ендотеліозалежної функції. Так, у пацієнтів I групи достовірно ($p < 0,05$) підвищився вміст нітритів у сироватці крові, порівняно з відповідним показником до лікування. Одночасно відзначено зменшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові ($p < 0,05$) у хворих на тлі лікування L-аргініном, вміст якого на момент завершення лікування статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових людей. Відновлення вазомоторної функції ендотелію підтверджує збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії після лікування L-аргініном, який на момент завершення терапії був вищим за 10 % (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін показників ендотеліозалежної функції та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від лікування ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХГС I групи (n=18)		Хворі на ХГС II групи (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Нітрити, мкмоль/л	0,017±0,002	0,030±0,002*	0,018±0,003	0,021±0,002
Ендотелін-1, нг/мл	1,093±0,035	0,913±0,029*	1,107±0,037	1,045±0,031*
Реактивна гіперемія, %	4,3±0,5	13,9±1,2*	4,6±0,7	5,8±0,9
L-аргінін, мкмоль/л	94,62±6,94	131,85±7,28*	91,54±6,86	107,32±7,11

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,05-0,01$) порівняно з показником до лікування.

Крім поліпшення показників функції ендотелію у хворих на ХГС на тлі лікування L-аргініном відбулося зменшення ($p < 0,01$) виразності цитолітичного синдрому. На момент завершення курсу лікування у пацієнтів I групи активність АлАТ в сироватці крові склала ($1,31 \pm 0,17$) проти ($2,43 \pm 0,18$) ммоль/(л×год) до початку лікування. На відміну від хворих на ХГС, які отримали додатково лікування L-аргініном, у пацієнтів II групи зафіксована тільки тенденція до зменшення активності цього ферменту ($p > 0,05$), яка на момент завершення базисного лікування склала ($1,90 \pm 0,15$) проти ($2,30 \pm 0,17$) до початку лікування. Крім того, порівняння цього показника на момент завершення терапії показало нижчу його активність у пацієнтів I групи, ніж у хворих на ХГС II групи ($p < 0,05$).

В ряді експериментальних досліджень продемонстрована здатність L-аргініну до цитопротективного ефекту. L-аргінін призводить до підвищення артеріального кровотоку в печінці, зменшує венозний опір в системі портальної вени, нормалізує печінкову мікроциркуляцію та лімфовідтік, запобігаючи гіпоксії гепатоцитів. Завдяки здатності до стимуляції печінкового кровоплину й впливу на цитохром P450, L-аргінін сприяє збереженню та відновлюванню детоксикаційної функції печінки [42, 43]. Крім того, L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільнорадикального окислення та зменшувати інтенсивність фіброзотворення за рахунок пригнічення L-аргініном нуклеарного фактора та фактора некрозу пухлини [42, 43].

Наводимо клінічне спостереження.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

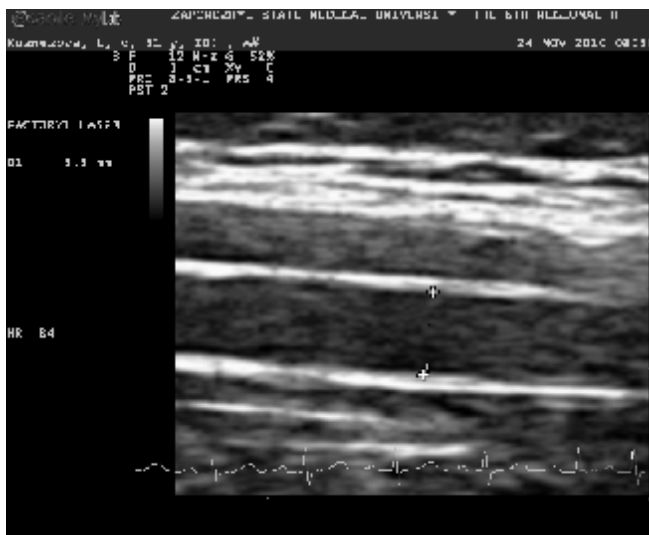
Хвора К., 1979 р.н., діагноз ХГС вперше був встановлений в травні 2009 р. При первинному зверненні до гепатологічного центру стало відомо, що протягом останнього року пацієнтка відзначала слабкість, зниження працездатності, швидку втомлюваність, зниження апетиту, появу псоріатичних елементів на шкірі гомілок. При огляді було відзначено крайову субіктеричність склер, збільшення розмірів печінки до +1 см, що було підтверджено результатами УЗД органів гепатобіліарної системи. При біохімічному дослідженні крові показники білірубину та тимолової проби не були змінені, активність АлАТ у сироватці крові склала 2,0 ммоль/(л×год). В гемограмі відзначено лейкопенію до $3,7 \times 10^9$ /л, лімфоцитоз 44 %. При обстеженні на маркери вірусних гепатитів було виявлено методом ІФА anti-HCV, методом ПЛР – HCV-RNA, 2a генотип, вірусне навантаження склало $1,9 \times 10^7$ копій/мл. Хворій були призначені гепатопротектори та запропоновано дообстеження для вирішення питання щодо проведення противірусної терапії.

У 2010 р. при обстеженні щитоподібної залози було діагностовано автоімунний тиреоїдит. Вміст у сироватці крові тиреотропного гормону склав 7,9 mIU/l (референтні значення 0,3-4,0), вільного трийодтироніну – 3,48 pg/ml (референтні значення 1,4-4,2), вільного тироксину – 1,08 pg/ml (референтні значення

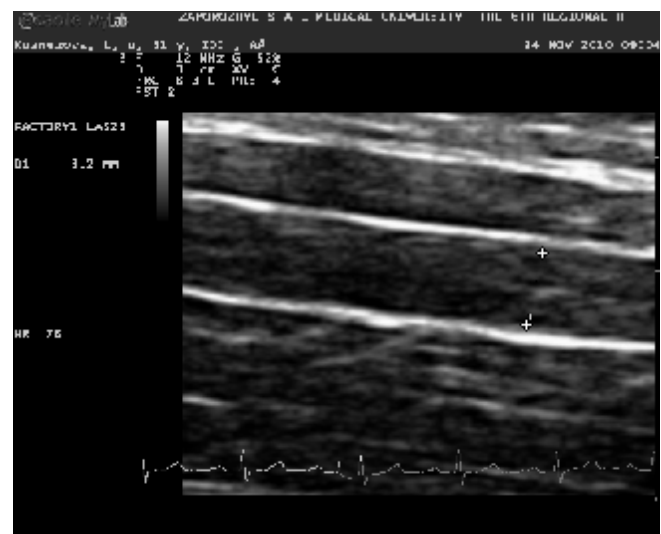
0,8-2,0), антитіл до тиреоїдної пероксидази – 51,62 IU/ml (в нормі <40), антитіл до тиреоглобуліну – 884,02 IU/ml (в нормі <125). При УЗД щитоподібної залози відзначені ознаки, що характерні для автоімунного тиреоїдиту. З цього приводу в подальшому хвора лікувалася у ендокринолога.

При обстеженні в жовтні 2011 р. активність АлАТ в сироватці крові склала 2,3 ммоль/(л×год), за результатами фібротесту виявлено стадію фіброзу печінки F 1, активність А 1.

При додатковому обстеженні було виявлено наявність біохімічних ознак змішаної КГЕ, рівень кріокриту склав 2,65 од (референтні значення <1,8 од.). Визначення біохімічних показників функції ендотелію показало наявність ендотеліальної дисфункції: збільшення в сироватці крові вмісту ендотеліну-1 до 1,102 ng/ml та зниження вмісту нітритів до 0,022 мкМ/л. Вміст L-аргініну склав лише 95,95 мкмоль/л. За результатами УЗД плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією підтверджено порушення ендотеліозалежної функції. Порушення вазомоторної функції ендотелію характеризувалося як патологічна вазоконстрикція, коли замість реактивного збільшення діаметру артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії (мал. 1).



А



В

Мал. 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворої К. до лікування.

З метою корекції ендотеліальної дисфункції хвора отримала курс лікування L-аргініном (тивортин), який був призначений по 100 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, потім тивортин аспарат перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 2 тижнів.

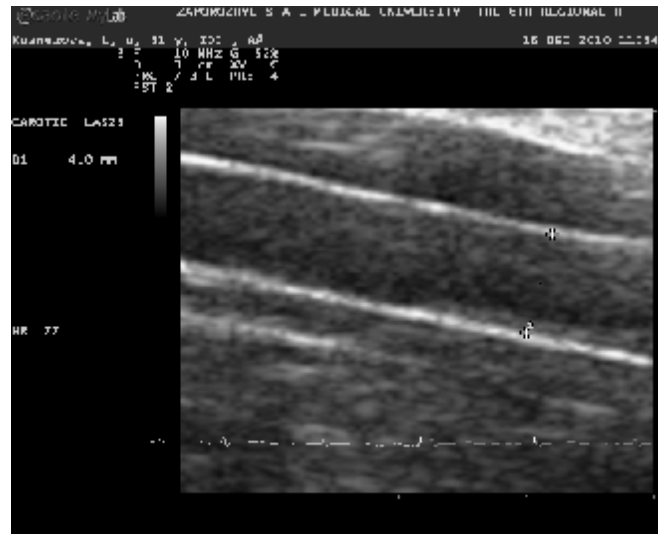
Після лікування тивортином відзначено насичення сироватки крові L-аргініном до 127,39 мкмоль/л й покращення біохімічних та інструментальних показників ендотеліальної функції, а саме зменшення вмісту ендотеліну-1 до 0,835 ng/ml і підвищення

вмісту нітритів до 0,030 мкмоль/л. УЗД плечової артерії показало відновлення вазомоторної функції ен-

дотелію – реактивне збільшення діаметра артерії після декомпресії складо 17,6 % (мал. 2).



А



В

Мал. 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) хворої К. після лікування L-аргініном (тивортин).

Позитивні зміни функціонального стану ендотелію судин супроводжувалися й позитивною динамікою активності АлАТ у сироватці крові (2,3>1,4 ммоль/ (год·л) та зменшенням рівня кріокриту до 2,1 од.

Отже, на тлі лікування L-аргініном (тивортин) встановлено насичення ним сироватки крові, зменшення вмісту ендотеліну-1 та підвищення рівня нітритів, а також збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії. Лікування також призвело до зменшення виразності синдрому цитолізу печінкових клітин.

Висновки

1. Ендотеліальна дисфункція реєструється більш ніж у половини хворих на ХГС та відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання.

2. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються із низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові.

3. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну (тивортин), що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення вмісту нітритів у сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

Література

1. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
2. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
3. Zuckerman E. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha / E. Zuckerman, D. Keren, G. Slobodin // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 2172-2178.
4. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. Widlansky M.E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M.E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keaney // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.
6. Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J.A. Vita, J.F. Keaney // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.
7. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.П. Ребров // Клин. медицина. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
8. Hebbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // Arthr. Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.
9. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П. Ребров, О.В. Инамова // Терапевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 79-85.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. Navarro M. Antiendothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance / M. Navarro, R. Cervera, J. Font // *Lupus*. – 1997. – Vol. 6. – P. 521-526.
11. Щекотова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // *Клин. лаб. диагностика*. – 2009. – № 10. – С. 24-26.
12. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 1. – С. 74.
13. Gumber S.C. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations / S.C. Gumber, S. Chopa // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 615-620.
14. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
15. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клин. лаб. диагностика*. – 2009. – № 2. – С. 3-16.
16. Бобкова И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции сосудов с мочой в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев // *Терапевт. архив*. – 2005. – № 6. – С. 92-96.
17. Vaziri N.D. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension / N.D. Vaziri, K. Liang, Y. Ding // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 1492-1498.
18. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 233-246.
19. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская // *Укр. мед. часопис*. – 2011. – № 5. – С. 97-109.
20. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2798-2800.
21. Marchesi C. Role of the rennin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29. – P. 367-374.
22. Csiszar A. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B / A. Csiszar, M. Wang, E.G. Lakatta // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1333-1341.
23. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.
24. Tang K.M. Regulator of protein signaling-2 mediates vascular smooth muscle relaxation and blood pressure / K.M. Tang, R.P. Wang, P. Lu // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1506-1512.
25. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285-1295.
26. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.
27. Suessenbacher A. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilatation with cardiovascular events / A. Suessenbacher, M. Frick, H.F. Alber // *Vasc. Med.* – 2006. – Vol. 11. – P. 239-244.
28. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // *Adv.* – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.
29. Brune B. The role of nitric oxide in cell injury // B. Brune, U.K. Messmer, K. Sandau // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82-83. – P. 233-237.
30. Wink D.A. Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / D.A. Wink, J.A. Cook, R. Pacelli // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82-83. – P. 221-226.
31. Morris C.R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.
32. Рябокони Ю.Ю. Стан ендотелійзалежної вазодилататції плечової артерії у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю.Ю. Рябокони, М.А. Андрейчин, М.Ю. Колесник // *Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 року, м. Суми)*. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 51-52.
33. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // *Реальное время*. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Москва, 2003. – 324 с.
34. Малеев В.В. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев, А.М. Поляков, О.С. Астрина // *Инфекционные болезни*. – 2009. – №1. – С. 11-15.
35. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.
36. Perez-Vizcaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Andriantsitohaina // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1054-1065.
37. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S.M. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 1-17.
38. Zweier J.L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J.L. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppasamy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1999. – Vol. 1411. – P. 250-262.
39. Vasquez-Vivar J. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors / J. Vasquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Maratsek // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 9220-9225.
40. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a metaanalysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 77-84.
41. Boger R.H. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease / R.H. Boger, S.M. Bode-Boger, W. Thiele // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 1336-1344.
42. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // *Microvascular Research*. – 2009. – Vol. 78. – P. 206-211.
43. Leung T.M. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / T.M. Leung // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2008. – Vol. 89. – P. 241-250.

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE CURRENT CHRONIC HCV-INFECTION AND ITS CORRECTION BY PREPARATION L-ARGININE

M.A. Andreychyn, Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. In work indicators an endothelium-dependent function of endothelium at patients with chronic hepatitis C are studied. Signs of endothelial dysfunction are registered at the majority patients with chronic HCV-infection, and play a part in activity of hepatitis and formation of extrahepatic implications of disease. At patients with chronic

hepatitis C signs of endothelial dysfunction are combined with the low maintenance of a L-arginine, that has allowed to prove necessity of pathogenetic correction of the taped disturbances. For correction of endothelial dysfunction L-arginine application (Tivortin) is effective that confirms depression of the maintenance of endothelin-1, rising of the maintenance of nitrites in blood serum and restoration of an indicator of a reactive hyperemia of a humeral artery against treatment.

Key words: chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, L-arginine.

Отримано 29.12.2011 р.

© Волянський А.Ю., 2012
УДК 576.851.47.078.39

А.Ю. Волянський

ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», Харків

Проаналізовано стан проблеми вакцинопрофілактики в Україні та означено перспективу розробки вітчизняних імунобіологічних препаратів. Виявлено прямі та опосередковані взаємозв'язки між рівнем поствакцинальних специфічних антитіл, терміном їх перебування в крові вакцинованих і ступенем прояву цитокінової реакції. Доведено, що суттєве підвищення продукції ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-15 призводять до активації макрофагально-фагоцитарної ланки специфічного імунітету, Т- та В-лімфоцитів. Означено також роль ІЛ-10 як регулятора про- та протизапальних процесів. Формування клітин специфічної імунологічної пам'яті у поствакцинальному періоді пов'язано з продукцією ІЛ-15 та ІЛ-21, що може бути використано в якості маркеру-індикатора напруженості формування стійкого імунітету.

Ключові слова: вакцини, цитокіни, специфічна профілактика, Т- і В-лімфоцити.

За теперішнього часу захворюваність і смертність від інфекційних та неінфекційних хронічних соматичних хвороб у світі потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Це

диктується неухильним зростанням числа захворюєлих серед щеплених, підвищенням дитячих інфекцій в осіб, старших за 18 років, збільшенням числа ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, проблематичністю створення напруженого імунітету у літніх осіб. Ефективна боротьба з інфекціями потребує не тільки документального 95%-го охоплення вакцинацією, але і фактичного досягнення захищеності від інфекцій більше 95 % населення, оскільки слабкий імунітет і вразливість до інфекційних захворювань створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій [1, 2].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, що має бути досягнуто шляхом конструювання високоімуногенних та нереактогенних багатокомпонентних вакцинних препаратів, а також примусового включення імунних регуляторних механізмів у формування повноцінного довготривалого поствакцинального імунітету. На шляху вирішення такого завдання уявляється