

змін. Ураження тканини легень мало місце лише у 1 тварини та мало дрібновогнищевий характер з мінімальними казеозними змінами, у решти тварин легені були повнокровними без макроскопічних ознак туберкульозного процесу.

Сумарна макроскопічна ураженість складала у випадку використання інтермітуючо методики (3,13±0,68) бала і була достовірно нижчою, порівняно із групою, що не отримувала лікування, а також майже у 2 рази меншою від аналогічного показника у групі, яка отримувала лікування ізоніазидом (6,13±1,33). Слід зауважити, що дана різниця у індексі ураження внутрішніх органів в основному мала місце за рахунок меншого індексу ураження органів черевно порожнини, що, на нашу думку, пов'язано із особливостями біотрансформації препарату, тривалим його перебуванням у кишечнику.

У випадку використання ізопону (Hz) макроскопічна картина практично не відрізнялась від описаного у 5-й групі (H/Hz).

ВИСНОВОК Застосування ізопону за допомогою різних методик при лікуванні експериментального туберкульозу у 3 рази зменшує індекс ураження внутрішніх органів, порівняно із групою, що не отримувала лікування, та у 2 рази, порівняно з групою, яка отримувала ізоніазид.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иммунологические аспекты применения бифункционального препарата изопон у детей, больных туберкулезом органов дыхания / Ж.И. Кривошеева и др. // Рецепт. – 2005. – № 1. – С. 78-81.
2. Новый бифункциональный препарат в схеме химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Ж.И. Кривошеева и др. // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2 – С. 223.
3. Применение нового этиотропного и патогенетического препарата для лечения больных туберкулезом органов дыхания / Г.С. Авдеев и др. // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2 – С. 221.
4. Feldmann M. The experimental premorbid immune deficiency // <http://search.bigmir.net/t=w&q=Feldmann+immunology&p=10>.

Пентюк Н.О.

РОЛЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

РОЛЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІ – Обстежено 88 хворих на хронічну HCV-інфекцію. Показано, що середня швидкість формування фіброзу становила 0,219 бала/рік за шкалою METAVIR. Вік хворих на момент біопсії більше 44 років, вік хворих на момент інфікування більше 28 років, індекс гістологічно активності більше 2,2 бала, підвищені рівні загального білірубину, альфа-фетопротейну, знижений протромбіновий індекс, анемія, лейко- і тромбоцитопенія, спленомегалія асоціювались з вираженим фіброзом печінки (F3-4).

РОЛЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ – Обследовано 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией. Показано, что средняя скорость формирования фиброза составила 0,219 балла/год по шкале METAVIR. Возраст больных на момент биопсии более 44 лет, возраст больных на момент инфицирования более 28 лет, индекс активности гепатита более 2,2 балла, повышенные уровни общего билирубина, альфа-фетопротейна, сниженный протромбиновый индекс, анемия, лейко- и тромбоцитопения, спленомегалия ассоциировались с выраженным фиброзом печени (F3-4).

ROLE OF EPIDEMIOLOGICAL AND ETIOLOGICAL FACTORS IN DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN HCV-INFECTED PATIENTS – 88 patients with chronic HCV-infection were surveyed. It was shown that medium rate of fibrosis progression was 0,219 points per year by METAVIR scale. Age of patients at the moment of liver biopsy was more than 44 years, age of patients at the moment of infection was more than 28 years, index of histological activity was more than 2,2 points, elevated levels of total bilirubin, alfa-fetoprotein, decreased prothrombin index, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, splenomegaly were associated with severe liver fibrosis (F3-4).

Ключові слова: HCV-інфекція, фіброз печінки.
Ключевые слова: HCV-инфекция, фиброз печени.
Key words: HCV-infection, liver fibrosis.

ВСТУП Формування фіброзу печінки є вирішальним моментом у природному перебігу хронічно HCV-інфекції, оскільки на відміну від активності запального процесу, яка то посилюється, то послаблюється, фіброз неухильно прогресує і призводить до архітектурно перебудови органа і розвитку цирозу. Ключова роль в процесі фіброгенезу належить активації зірчастих клітин Іто. При запаленні вони трансформуються в міофібробласти, проліферують і продукують надмірну кількість позаклітинного матриксу [2]. Фіброгенез є неспецифічним захисним процесом, який, з одного боку, обмежує запалення, а з іншого боку, в результаті надмірно продукції сполучно тканини, призводить до порушення метаболізму гепатоцитів і зниження функції печінки. Швидкість формування цирозу печінки при HCV-інфекції у окремих хворих значно різниться,

тому ідентифікація чинників, які визначають темпи прогресування фібротичних змін при хронічному гепатиті С, дозволить індивідуалізувати прогноз хвороби у окремо взятого пацієнта.

Мета роботи – на основі аналізу етіологічних, епідеміологічних та клініко-лабораторних показників виявити фактори, які асоціюються зі стадією фіброзу при біопсії та впливають на швидкість прогресування хронічного гепатиту С.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 88 хворих на хронічну HCV-інфекцію (анти-HCV+, HCV-RNA+), які не мали іншої хронічно патології печінки та попередньо не отримували противірусного лікування. Всім хворим виконано пункційну біопсію печінки з наступним морфологічним дослідженням біоптату, визначенням індексу активності гепатиту та індексу фіброзу [1, 4]. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз отриманих даних показав, що швидкість формування фіброзу у обстежених хворих, за умови, що даний процес має лінійну залежність, коливалась від 0,077 до 0,400 бала/рік і в середньому становила (0,219±0,015) бала/рік.

Індекс фіброзу при біопсії прямо вірогідно корелював із тривалістю HCV-інфекції (коефіцієнт кореляції r=0,52). Як видно з таблиці 2, в середньому стаж хвороби у пацієнтів з мінімальним фіброзом (F 0-1) становив (6,9±0,85) року і був майже вдвічі меншим, ніж у хворих з помірним та тяжким фіброзом (F 2, F3-4).

Вік хворих на момент проведення біопсії, але не на момент інфікування, прямо вірогідно корелював з індексом фіброзу (r=0,50 та 0,17, відповідно). Разом з тим індекс фіброзу у хворих, які інфікувались в дитячому і підлітковому віці, був вірогідно меншим, ніж у хворих, які інфікувались після 18 років (відповідно (1,21±0,14) та (1,86±0,14) бала). У хворих з швидким прогресуванням фіброзу (>0,200 бала/рік) середній вік на момент інфікування склав 27,9±1,32, тоді як у хворих з повільним формуванням фіброзу (<0,200 бала/рік) – лише (17,1±1,92) року.

Механізми більш швидкого формування фіброзу в зрілому віці можуть бути пов'язані з особливостями імунної відповіді, переважанням процесів фіброгенезу над фібринолізом. В ряді робіт показано, що розвиток HCV-цирозу на другій декаді інфекції спостерігалось лише у 5% хворих, які були інфіковані в дитинстві та більше ніж у 20% хворих, інфікованих у віці старше 40 років [3, 7].

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічну HCV-інфекцію

Характеристика хворих	Середні та абсолютні величини
Вік хворих на момент біопсії (роки)	32,8±1,25
Чоловіча стать, %	70,5
Тривалість інфекції (роки)	10,0±0,77
Вік хворих на момент інфікування (роки)	22,6±1,22
Шляхи інфікування (кількість хворих)	
парентеральні наркотики	11
операції, інвазивні маніпуляції	55
трансфузії	22
Генотип HCV (кількість хворих)	
не визначався	21
1 та 1а	4
1б	30
2	8
3 та 3а	25
Морфологічна активність гепатиту (кількість хворих)	
А 1 – слабка	30
А 2 – помірна	45
А 3 – виражена	13
Індекс фіброзу (кількість хворих)	
F 0 – фіброз відсутній	6
F 1 – перипортальний фіброз	39
F 2 – поодинокі септи	23
F 3 – численні септи	11
F 4 – цироз	9
Значні зміни при біопсії: A≥2, F≥2 (кількість хворих)	67
Активність АЛТ (кількість хворих)	
< 0,65 нмоль/л-г	9
>0,65<1,30 нмоль/л-г	48
>1,30 нмоль/л-г	31

Таблиця 2. Характеристика хворих з морфологічними ознакам мінімального, помірного та вираженого фіброзу печінки

Фактори	Групи хворих		
	F 0-1 бали	F 2 бали	F 3-4 бали
Вік на момент біопсії, роки	29,1±1,36	29,6±2,16	44,8±2,35*§
Тривалість інфекції, роки	6,90±0,85	11,2±1,55*	15,7±1,36*§
Вік на момент інфікування, роки	22,2±1,73	18,3±1,29	28,6±2,12*§
ІГА, бали	1,64±0,09	1,78±0,15	2,24±0,14*§
АЛТ, нмоль/л-г	1,26±0,09	2,17±0,25*	1,34±0,10§
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,3±0,96	26,5±1,80	38,8±2,35*§
Протромбіновий індекс, %	83,5±1,47	77,5±1,93	68,6±1,38*§
Гемоглобін, г/л	132±1,99	127±2,36	106±1,58*§
Лейкоцити, x10 ⁹	5,59±0,19	5,35±0,25	3,94±0,06*§
Тромбоцити, x10 ⁹	228±5,47	200±6,53	168±5,57*§
Альфа-фетопротеїн, нг/мл	4,20±0,41	6,10±0,69	21,3±2,85*§
Спленомегалія, % хворих	6,67	13,0	70,0

Примітка: 1) знаком * позначена вірогідна відмінність щодо групи "F 0-1 бали"; 2) знаком § позначена вірогідна відмінність щодо групи "F 2-3 бали".

Шляхи передачі HCV-інфекції, які умовно відображають інфікуючу дозу збудника, істотно не впливали на формування фіброзу. Не було також виявлено відмінностей у ступені фіброзу серед чоловіків і жінок, хоча в окремих роботах показано, що у чоловіків фіброз формується швидше, що може пояснюватись більш високою частотою зловживання алкоголем серед чоловіків [6]. В наше дослідження не були включені пацієнти з обтяженим "алкогольним анамнезом".

Не помічено також асоціації між генотипом HCV та морфологічною стадією захворювання. Так, ступінь фіброзу у пацієнтів з 1 генотипом HCV в середньому склав (1,88±0,19) бала і вірогідно не відрізнявся від такого у хворих з 2 і 3 генотипом ((1,50±0,33) та (1,68±0,21) бала відповідно).

Активність АЛТ вірогідно не корелювала з морфологічною стадією фіброзу (r=0,17). Проте у хворих з помірним фіброзом печінки активність АЛТ була вірогідно вищою, ніж у хворих з мінімальним та вираженим фіброзом, відповідно, (2,17±0,25)

проти (1,26±0,09) та (1,34±0,10) нмоль/лхг. Відомо, що активність трансаміназ в сироватці не завжди відображає активність запалення в печінці, і у пацієнтів з нормальним рівнем АЛТ часто виявляють слабку або помірну активність за даними біопсії [5]. Наші дані свідчать, що активність гепатиту вірогідно не корелювала з індексом фіброзу при біопсії (r=0,33), але в групі хворих з тяжким фіброзом індекс активності був вірогідно вищим, ніж у хворих з слабким і помірним фіброзом, відповідно, (2,24±0,14) бала проти (1,64±0,09) та (1,78±0,15) бала. Це певною мірою підтверджує той факт, що постійна активність запалення в печінці є причиною фіброгенно трансформації, оскільки саме уражені гепатоцити є основним джерелом медіаторів, які активують зірчасті клітини і запускають фіброгенез [2].

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом загального білірубину в сироватці та морфологічною стадією HCV-інфекції (r=0,51). Більше того, прогресування

фібротичних змін супроводжувалось вірогідним зростанням вмісту загального білірубину. Так, у хворих з F0-1 вміст білірубину склав (21,3±0,96), у хворих з F2 (26,5±1,80), у хворих з F3-4 становив (38,8±2,35) мкмоль/л. Величина протромбінового індексу вірогідно обернено корелювала з індексом фіброзу ($r=-0,52$). Тенденція до зниження протромбінового індексу спостерігалась уже у хворих з F2 бали, тоді як при F3-4 бали падіння протромбінового індексу сягало вірогідних значень. Вміст альфа-фетопротену у хворих з тяжким фіброзом печінки в середньому був в 5 раз більшим, ніж у хворих з мінімальним фіброзом і становив 21,3 нг/мл.

Аналіз гемограми у обстежених хворих виявив, що прогресування фіброзу печінки супроводжується тенденцією до розвитку анемії, лейко- і тромбоцитопенії. Так, вміст гемоглобіну у хворих з F3-4 був вірогідно меншим, ніж у хворих з F0-1 і F2, відповідно, (106±1,58) проти (132±1,99) та (127±1,36) г/л. Вміст тромбоцитів у хворих з тяжким фіброзом був на 27 % меншим, ніж у хворих з мінімальним фіброзом і в середньому складав лише (168±5,57)×10⁹/л. Ця закономірність підтвердилась також вірогідним оберненим кореляційним зв'язком між індексом фіброзу та вмістом тромбоцитів і лейкоцитів в крові ($r=-0,50$, $-0,53$ відповідно). Спленомегалія реєструвалась лише у 9 та 17% хворих з слабким і помірним фіброзом, відповідно, тоді як у пацієнтів з тяжким фіброзом збільшення селезінки, за даними УЗД, виявлялось в 70 % пацієнтів.

ВИСНОВКИ Середня швидкість формування фіброзу у обстежених хворих на хронічну HCV інфекцію становила 0,219

бала/рік. Вік хворих на момент біопсії більше 44 років, вік хворих на момент інфікування більше 28 років, індекс гістологічно активності більше 2,2 бала асоціювались з вираженим фіброзом печінки (F3-4). Клініко-лабораторними предикторами тяжкого фіброзу печінки були підвищений рівень загального білірубину, знижений протромбіновий індекс, анемія, лейко- і тромбоцитопенія, спленомегалія, підвищений вміст альфа-фетопротену. Стать, шляхи інфікування та генотип HCV істотно не впливали на формування фіброзу у хворих на хронічну HCV-інфекцію.

Література

1. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1996. – № 24. – P. 289-293.
2. Friedman S.L. Liver fibrosis – from bench to bedside // *J. Hepatology*. – 2003. – V. 38 (S1). – P. 38-53.
3. Kenny-Walsch E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 340. – P. 1228-1233.
4. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. – 1981. – № 1. – P. 431-435.
5. Kyrilagkitis I., Portmann B., Smith H. et al. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – V. 98. – № 7. – P. 1588-1593.
6. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatology*. – 2001. – № 34. – P. 730-739.
7. Tong M.J., El-Farra N.S., Reijes A.R., Co R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – № 332. – P. 1463-1466.

Ерошенко Г.А., Костиленко Ю.П., Шепітько В.І., Лисаченко О.Д. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНО ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ АДРЕНАЛІНУ І АЦЕТИЛХОЛІНУ

ВДНЗ Укра ни "Укра нська медична стоматологічна академія", Полтава

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНО ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ АДРЕНАЛІНУ І АЦЕТИЛХОЛІНУ – Вивчені особливості структури піднижньощелепних залоз щурів на введення адреналіну і ацетилхоліну. Визначено, що посилення секретотворення визначається в кінцевих відділах при введенні адреналіну і ацетилхоліну. Виведення секреторних продуктів в просвіті залозистих трубок активно відбувається при адреналіновій стимуляції. Після введення ацетилхоліну процеси екструзії секреторних гранул пригнічуються. З боку посмугованих і гранулярних проток піднижньощелепних залоз щурів спостерігається помітна реакція на стимуляцію. Введення адреналіну призводить до активації процесу виведення секреторних гранул в просвіті проток, проявляється в підвищенні оптично щільності цитоплазми і переміщенням секреторних гранул до апікальних відділів клітин, і посилення трансепітеліального транспорту через розширені міжклітинні щілини між протоковими гландулоцитами. Вплив ацетилхоліну призводить до злиття секреторних гранул в межах клітин, змін х оптичних властивостей, але морфологічних ознак секреції не виявляється.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЕ АДРЕНАЛИНА И АЦЕТИЛХОЛИНА – Изучены особенности структуры поднижнечелюстной железы крыс на введение адреналина и ацетилхолина. Установлено, что усиление секретобразования определяется в конечных отделах при введении адреналина и ацетилхолина. Введение секреторных продуктов в просветы железистых трубок активно происходит при адреналиновой стимуляции. После введение ацетилхолина процессы экструзии секреторных гранул подавляются. Со стороны полосатых и гранулярных проток поднижнечелюстных желез крыс наблюдается заметная реакция на стимуляцию. Введение адреналина приводит к активации процесса введения секреторных гранул в просвете проток, проявляется в повышении оптической плотности цитоплазмы и перемещением секреторных гранул в апикальные отделы клеток, и усиление трансепителиального транспорта через расширенные междуклеточные щели между протоковыми гландулоцитами. Влияние ацетилхолина приводит к слиянию секреторных гранул в границах клеток, изменений их оптических свойств, но морфологических признаков секреции не определяется.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF RAT SUBMANDIBULAR GLAND AFTER INTRODUCTION OF ADRENALIN AND ACETYLCHOLINE – The features of structure of rat submandibular glands on introduction of adrenalin and acetylcholine are studied. It was established that strengthening of secret-formation is determined in eventual departments at introduction of adrenalin and acetylcholine. Excretion of secretory products into space of glandular ducts takes place actively at adrenalin stimulation. After introduction of acetylcholine the processes of secretory granules extrusion are inhibited. From the side of striated and granular ducts of rat submandibular glands is marked the reaction on stimulation. Introduction of adrenalin results in activating of process of secretory granules excretion into duct lumens, it is manifested in the increase of cytoplasm optical density and moving of secretory granules to the apical departments of cells and strengthening of transepithelial transport through the extended intercellular spaces between ductal glandulocytes. Influence of acetylcholine results in confluence of secretory granules within the cells, changes of their optical features, but morphological signs of secretion do not appear.

Ключові слова: піднижньощелепна залоза, адреналін, ацетилхолін, щури.

Ключевые слова: поднижнечелюстная железа, адреналин, ацетилхолин, крысы.

Key words: submandibular gland, adrenalin, acetylcholine, rats.

ВСТУП Процес утворення слини складається із двох взаємопов'язаних процесів – секреції органічних речовин і фільтрації рідини з кровозносного русла в просвіті проток. Роль внутрішньочасточкових проток полягає в модифікації електролітного складу слини, яка утворюється в ацинусах і регуляції вмісту води. Дані літератури [1, 2] свідчать, що система внутрішньочасточкових проток піднижньощелепної залози щурів має адренорецептори і реагує на стимуляцію посиленням екструзії секреторних гранул насамперед екзокриноцитів