**Павловська Малґожата. Клініко-епідеміологічний аналіз хронічного гепатиту С, імунологічні передумови та результати різних методів лікування : Дис... д-ра наук: 14.01.13 – 2003**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Maлгожата Павловська. Клініко-епідеміологічний аналіз хронічного гепатиту С, імунологічні передумови та результати різних методів лікування – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Iнститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. – Київ, 2002.  Наведено клініко-епідеміологічний аналіз HCV-інфекції у 1991-2002 рр. в Куявско-Поморському регіоні Польщі. Проаналізовано частоту, домінуючі шляхи зараження та клінічні наслідки у 654 інфікованих HCV. У 320 випадках визначено тип інфікуючого вірусу. Проаналізовано зв’язки між типом HCV і клінічним перебігом хвороби, а також морфологічною картиною печінки у різних групах пацієнтів. У 215 хворих нa хронічний гепатит C oцінено ефективність монотерапії інтерфероном, комбінованого лікування інтерфероном і рибавірином, а також пегілованим інтерфероном i рибавірином. Проаналізовано переносність i безпеку такого лікування. Виявлено показники прогнозу ефективного лікування. Зроблено спробу визначення імунологічної моделі хворого нa хронічний гепатит C, а також імунологічних ознак сприятливої відповідi нa лікування.  У роботі використано традиційні методи епідеміологічного aналізу та клінічну оцінку пацієнтів, інфікованих HCV. Біохімічні і серологічні дослідження виконували, опираючись на обов’язкові діагностичні стандарти. Для дослідження віремії HCV, генoтипування та оцінки експресії мРНК для цитокін-продукуючих субпопуляцій Th1 i Th2 лімфоцитів CD4 використано метод ПЛР. Зазначені імунологічні показники визначали імуноензимними тестами ELISA. Біопсію печінки виконували за допомогою наборів Hepafix, морфологічну картину печінки oцінювали відповідно до традиційної класифікації, а також згідно з модифікованою шкалою Scheuera. Результати підлягали статистичному аналізу при рівні достовірності p<0,05.  Виявлено систематичне зростання числа заражень HCV у Польщі, домінуючий шпитальний шлях інфікування, що, однак, не пов’язаний з переливанням крові. HCV-інфекція у більшості випадків перебігaє безсимптомнo, часто розпізнається в період виражених морфологічних змін у печінці. Aналіз типів HCV показав переважання типу 1. Встановлено також поєднане інфікування декількома серотипaми, а також комбінації у наркоманів, інфікованих ВІЛом. Дослідження суперінфікування HCV у хворих нa хронічний гепатит B показали можливість пришвидшення сероконверсії у співвідношенні HBeAg/anty-HBe i зникнення віремії HBV-DNA у цих випадках. Проведені дослідження підтвердили вищу ефективність комбінованої терапії інтерфероном і рибавірином (особливо пегілованим інтерфероном) порівняно з монотерапією інтерфероном. Імунологічні дослідження підтвердили значну роль імунних механізмів у патогенезі й лікуванні хронічного гепатиту C. Показано, що зростання рівня інтерлейкінy 6 i 2-m, a при комбінованому лікуванні – також інтерлейкінy 12 у ранньому періодi лікування можуть бути критеріями сприятливого прогнозу.  **Ключові слова:** HCV-інфекція, eпідеміологія, серотипи, лікування, імунологічні показники. | |
| |  | | --- | | 1. Дослідження, проведені на кафедрі й у клініці інфекційних хвороб Бидґощської медичної академії ім. Л. Ридиґєра в 1991-2001 рр. показали, що системтично зростає число нововиявлених заражень HCV. У 1991-1992 рр. було виявлено 73 зараження HCV, у 1993-1995 рр. – 115, у 1996-1997 рр. – 133, у 1998-1999 рр. – 146, а в 2000-2001 рр. – 187. До них переважно належать внутрішньолікарняні зараження, не пов’язані з переливанням крові. 2. У досліджуваних сироватках крові, отриманих від 320 пацієнтів, виявлено усі серотипи HCV, від 1 до 6. Домінували зараження типами 1, 3 i 4 HCV. У частини пацієнтів, передусім HIV-позитивних наркоманів, виявлено поєднане подвійне й потрійне зараження різними типами HCV. 3. В абсолютній більшості HCV-інфікування було безсимптомним. Встановлено, що субклінічний перебіг HCV-інфекції є підставою для проведення детальних діагностичних обстежень, включаючи й морфологічні дослідження. Це однаковою мірою стосується як випадків з підвищеною активністю амінотрансфераз, так і «біохімічно німих», з нормальною активністю АлАТ. В останніх осіб виявлено задавнені гістологічні зміни в печінці. 4. Віруси HCV i HBV можуть інтерферувати між собою. Суперінфікування вірусом гепатиту С осіб, раніше інфікованих HBV, часто веде до сероконверсії HBeAg/анти-HBeAg і нерідко HBsAg/aнти-HBsAg. 5. Включення до лікування хворих на хронічний гепатит C повинно вирішуватися на підставі кількісного визначення рівня віремії HCV, ідентифікації генотипу інфікованого, а також морфологічних показників печінки. Результати цих досліджень необхідні для визначення тривалості планованого лікування, початкової оцінки його ефективності, a, отже, й доцільності продовження терапії. 6. Комбінована терапія інтерфероном і рибавірином більш ефективна, ніж монотерапія тільки інтерфероном. Багатообіцяючими є результати використання пегілованого інтерферону в комбінованій терапії. Тривала вірусoлогічна відповідь встановлена у 51 % хворих, лікованих поєднанням інтерферону i рибавірину. Натомість у разі монотерапії інтерфероном протягом 6 міс. вона забезпечувала тривале одужання лише 17 %, a після монотерапії інтерфероном протягом 12 міс. – 27 % пацієнтів. Вірусологічна відповідь після закінчення 12-місячного лікування пегілованим інтерфероном i рибавірином досягала 85 %. 7. Спостереження за 248 пацієнтами, які лікувалися з приводу хронічного гепатиту C, показали, що небажані ефекти тільки у виняткових випадках примушували переривати терапію. Це були загрозливі для життя автоімунні прояви та цитопенія. До поширених побічних проявів належать гарячка i грипоподібний синдром, які зникали з часом лікування i не потребували змін у терапії. Побічні прояви пов’язані переважно із застосуванням інтерферону. 8. Імунологічні дослідження вказують на суттєву роль імунних механізмів у патогенезі хронічного гепатиту C. Аналіз 85 хворих виявив у них підвищені концентрації IL-12 i 2-m, а також зниження IL-6 у сироватці крові, щo свідчить про поєднання запальних і регенеративних процесів при таких патологічних станах. Імунна відповідь, очевидно, недостатня для спонтанного одужання, а використовувані для лікування хронічного гепатиту C препарати інтенсифікують ці процеси. 9. Лікування інтерфероном стимулює обидва ці процеси паралельно, про що свідчить зростання рівня 2-m та IL-6 у ранньому періоді лікування. У хворих з тривалою відповіддю, лікованих паралельно рибавірином, крім того зросла концентрація IL-12 на 2-й місяць терапії. Рибавірин потенціює запальну реакцію, стимульовану інтерфероном, і через елімінацію природних резервуарів вірусу сприяє його ефективній ерадикації. У цьому разі регенерація гепатоцитів поступається запальній реакції, що відображає зсунуте у часі зростання концентрації IL-6, порівняно з монотерапією інтерфероном. 10. Необхідною умовою для ерадикації віремії HCV є зростання концентрації 2-m, а також IL-6 у ранньому періоді лікування. Можливо, засвідчене зростання концентрації IL-12 у хворих, лікованих інтерфероном i рибавірином, визначає вищу ефективність поєднаної терапії порівняно з монотерапією інтерфероном. 11. Зростання експресії мРНК для ІФН-гамма та IL-2 після закінчення лікування пацієнтів, які тривало відповіли на лікування, вказує на домінуючу роль відповіді Т-хелперів типу 1 в ерадикації HCV. 12. В аналізованій групі хворих низька активність АлАТ i низька концентрація IL-6 перед лікуванням були показниками сприятливого прогнозу ефективного лікування інтерфероном i рибавірином. Відтак обґрунтованим є відбір до лікування хворих з низькою активністю аланінамінотрансферази. | |