**Вірстюк Наталія Григорівна. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування: Дис... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Івано-Франківська держ. медична академія. - Івано-Франківськ, 2002. - 399арк. - Бібліогр.: арк. 308-355.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Вірстюк Н.Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2002.У дисертаційній роботі представлені результати дослідження клініко-патогенетичних ланок хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки в залежності від етіології захворювання. На основі результатів комплексного вивчення взаємозв’язків між етіологією, клінічним перебігом, цитокіновим профілем крові, імунними, метаболічними та цитогенетичними ланками патогенезу сформульовано цитокінову концепцію прогресування хронічних гепатитів, визначені фактори ризику і їх вагомість щодо активації фіброгенезу. Розроблені діагностичні критерії прогресування хронічних гепатитів в залежності від їх етіології та тести, які дозволяють диференційовано застосовувати вітчизняні лікарські середники. Запропоновані критерії прогнозування ефективності інтерферонотерапії хворих на хронічні гепатити В і С. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. Представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми оцінки перебігу хронічних гепатитів різної етіології, оптимізації їх лікування та профілактики розвитку ЦП. Доведено, що прогресування хронічних гепатитів обумовлено не тільки переважним зниженням імунологічної реактивності і дисметаболічними процесами в печінці, а і дисбалансом цитокінового профілю крові та порушенням функціонального стану геному гепатоцитів з формуванням клінічних синдромів цитолізу, внутрішньопечінкового холестазу, системної запальної відповіді, метаболічної інтоксикації та автоімунних реакцій. Вираженість клініко-біохімічних синдромів та гістологічних проявів запального процесу і ступеню фіброзу в печінці залежить від етіології захворювання та характеру імунної відповіді. Запропонована корекція виявлених змін диференційованим включенням в комплексне лікування фітопрепаратів фламікару та спіруліни, що дає змогу попередити прогресування захворювання.2.Основними показниками прогресуючого перебігу хронічних гепатитів є гіперпродукція прозапальних цитокінів TNFa, SIL-2R, IFN-g та b2-МГ, збільшення експресії Fas/APO-1(CD95) на лімфоцитах крові, зміни кількості CD4+, CD8+лімфоцитів крові, а також мезенхімальне запалення, внутрішньопечінковий холестаз, пероксидація ліпідів та метаболічна інтоксикація. Збільшення вмісту в крові FGFb відображає активацію фіброгенезу в печінці і засвідчує активний перебіг захворювання з формуванням ЦП.3. При ХГВ у фазу реплікації характерним є збільшенням вмісту в крові прозапальних цитокінів TNFa, SIL-2R, b2-МГ, співвідношення IFN-/gIL-10 та експресії Fas/APO-1(CD95) на лімфоцитах крові паралельно із зменшенням кількості CD3+, CD4+лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, активацією транскрипційно-трансляційних процесів в гепатоцитах при зниженні загального метаболізму клітини, що активує фіброгенез із збільшенням в крові FGFb та клінічно проявляється активним перебігом захворювання. У фазу інтеграції показники вмісту в крові TNFa, IFN-g, SIL-2R, FGFb знижуються, а вмісту IL-10 – зростають. Для ЦП поряд із зменшенням активності запального процесу та наростанням метаболічної інтоксикації характерне збільшення вмісту в крові TNFa, SIL-2R, FGFb із зменшенням вмісту IFN-g, що корелює з показниками гепатоцелюлярної недостатності.4. При ХГС помірно збільшується вміст в крові TNFa, SIL-2R, b2-МГ, виражена експресія Fas/APO-1(CD95) на лімфоцитах крові, зменшується співвідношення цитокінів IFN-g/IL-10, кількість CD3+, CD4+лімфоцитів, імунорегуляторний індекс; для функціонального стану геному гепатоцитів властивий феномен “мовчання генів”, що супроводиться активацією фіброгенезу та латентним перебігом захворювання в 2/3 хворих.5. При АХП в стадії стеатозу поряд з порушенням ліпідного профілю крові в 33,3% випадків помірно підвищується вміст в крові TNFa.Для хронічного АГ властивим є зростання вмісту в крові TNFa, SIL-2R та FGFb, порушення клітинної ланки імунітету із зменшенням кількості CD4+лімфоцитів та посиленням апоптозу лімфоцитів крові, хоч і в меншій мірі, як при ХВГ; неоднозначні зміни вмісту IFN-g в крові – збільшення в 60,0%, без змін – в 25,0%, зменшення – в 15,0% випадків. У хворих на АХП в стадії ЦП розвивається дисбаланс цитокінів Th1 і Th2-лімфоцитів із зменшенням майже наполовину співвідношення IFN-g/ІL-10, порівняно з таким у контролі, при подальшому збільшенні вмісту в крові TNFa, SIL-2R, FGFb.6. ХТГ (хімічний і медикаментозний) клінічно перебігає за 4 формами: асимптомна, холестатична, автоімунна та змішана. Збільшення вмісту в крові TNFaIFN-g, SIL-2R, b2-МГ та FGFb, експресії Fas/APO-1(CD95) на лімфоцитах периферичної крові найбільш характерним є для автоімунної форми, що супроводжується вираженими клінічними синдромами та активним запальним процесом у печінковій тканині.7. АІГ характеризується збільшенням кількості CD3-, CD4-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, вмісту в крові прозапальних цитокінів TNFa, IFN-g, SIL-2R, b2-МГ і FGFb, експресії Fas/APO-1(CD95) на лімфоцитах крові, що супроводжується активним запальним процесом у печінковій тканині зі зниженням функціонального стану геному гепатоцитів і зростанням кількості патологічно змінених їх ядер. Для ПБЦ характерними є зміни цитокінового профілю крові, клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитогенетичних показників, як при АІГ, проте в меншій мірі, на тлі виражених проявів внутрішньопечінкового холестазу.8. До показників ризику розвитку автоімунних реакцій при хронічних гепатитах відносяться: наявність у крові маркерів вірусів гепатитів В і С, експресія Fas/ APO-1(CD95) на лімфоцитах крові, збільшення вмісту в крові b2-МГ, показників внутрішньопечінкового холестазу (білірубіну, ГГТП, лужної фасфатази, тригліцеридів, бета-ліпопротеїдів, коефіцієнт насичені/ненасичені ЖК) і кількості патологічно змінених ядер гепатоцитів.9. При синдромі внутрішньопечінкового холестазу існує пряма кореляція між збільшенням вмісту в крові TNFa, FGFb і біохімічних маркерів внутрішньопечінкового холестазу та непряма – між збільшенням вмісту в крові TNFa та зниженням активності мембранної Na+,K+-АТФази еритроцитів із порушенням їх внутрішньоклітинного електролітного складу та активацією фіброгенезу в печінці.10. Рівномірне збільшення в крові цитокінів Th1 і Th2-лімфоцитів із збереженням співвідношення IFN-g/ІL-10, як в контролі, так і при оптимальній імунній відповіді, є характерним для ефективної інтерферонотерапії (лаферон). Дисбаланс цитокінової продукції – порушення співвідношення між цитокінами Th1 і Th2-лімфоцитів із збільшенням останніх та недостатня продукція b2-МГ – є показниками рефрактерності до інтерферонотерапії.11. Фламікар найбільш ефективно сприяє зменшенню проявів внутрішньопечінкового холестазу при АХП і ХТГ – нормалізації ліпідного та ферментного спектру крові, активації мембранної Na+,K+-АТФази еритроцитів з поліпшенням внутрішньоклітинного складу електролітів й, в меншій мірі, зниженню вмісту в крові TNFa, SIL-2R, FGFb і покращенню синтезуючої функції печінки. Спіруліна переважно сприяє збільшенню кількості CD4+лімфоцитів і величини імунорегуляторного індексу із зростанням продукції Th1-лімфоцитів – цитокіну IFN-g при його низькому вмісті у вихідному стані у хворих на ХГВ у фазу інтеграції та ХГС з мінімальною активністю запального процесу. |

 |