

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу гепатології, а саме до способу диференційованого застосування спіруліни у хворих на хронічні гепатити різної етіології.

Проблема хронічних запальних захворювань печінки на теперішній час є однією з найбільш важливих в сучасній гастроентерології, має загальномедичне і соціальне значення [3, 4, 9, 23, 26]. Спектр цих захворювань печінки дуже широкий - це різні варіанти хронічних гепатитів і, в кінцевому рахунку, нерідко цироз печінки (ЦП). В цілому по Україні за 5 років захворюваність на хронічні гепатити зросла на 76,6%, а їх поширеність за цей період збільшилась в 2,2 рази [14,21].

При гепатиті В хронічний процес формується в 10-15% випадків, а при гепатиті С - в 70-80% випадків. Щорічно внаслідок хронічного гепатиту В (ХГВ) в світі помирає біля 2млн. чоловік. В індустріальних розвинутих країнах 40% ЦП в термінальній стадії та 60% ГЦК є наслідком хронічного гепатиту С (ХГС) [10,11,12].

Фундаментальними дослідженнями встановлено, що основними етіологічними чинниками розвитку хронічних захворювань печінки є вірусні гепатити, алкоголь, медикаментозні засоби та автоімунні процеси [4,11,23,35]. Велику роль в патогенезі прогресування хронічних гепатитів та розвитку ЦП надають в останні роки стану імунної системи [13,16,17]. Відомо, що імунна система в одному випадку сприяє елімінації вірусів і токсинів з організму, а в другому — приводять до пошкодження гепатоцитів, розвитку системної запальної відповіді та фіброзу, що веде до розвитку ЦП [20,30,31].

Відомо, що характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі клонів CD4+Т-лімфоцитів-хелперів 1-го (Th1) або 2-го (Th2) типу, які відрізняються за продукованими ними цитокінами і ролі в стимуляції розвитку імунної відповіді по клітинному або ж гуморальному типу. Активация Th1, що продукують інтерферон-гама (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкін(IL)-2, веде до стимуляції функцій Т-лімфоцитів і макрофагів та розвитку імунної відповіді по клітинному типу, який відіграє вирішальну роль в захисті від внутрішньоклітинних збудників, включаючи віруси. Th2 секретують IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 та IL-13, які стимулюють переважно гуморальну ланку імунітету. Нормальне функціонування імунної системи базується на балансі Th1- і Th2- клітин, оснований на рівноцінній продукції їх регуляторних цитокінів [15,18,24,28].

Відомо, що дефект імунорегуляції із зменшенням кількості CD4+Т-лімфоцитів, збільшенням - CD8+Т-лімфоцитів, що супроводжується зменшенням CD4+/CD8+-імунорегуляторного індекса характеризується для імунодепресивних станів. Дефект імунорегуляції із збільшенням кількості CD4+Т-лімфоцитів, зменшенням CD8+Т-лімфоцитів, що супроводжується збільшенням CD4+/CD8+-імунорегуляторного індекса характерний для автоімунних станів [15, 28].

Відомо, що лікування хронічних гепатитів різної етіології було й залишається однією з найактуальніших проблем. В останні 10 років великі надії в лікуванні хронічних вірусних гепатитів покладались на препарати інтерферону-альфа, проте їх ефективність виявилась недостатньо високою -25-50% і їх призначення показано тільки у фазу реплікації вірусу В та при вираженій активності ХГС [9,10,12,27]. Неодноразовні погляди на застосування гепатопротекторів в лікуванні хронічних гепатитів різної етіології [3,5,6,27,36]. Кількість гепатопротекторів, що пропонуються фармацевтичним ринком для лікування хронічних гепатитів щороку зростає, що свідчить про їх недостатню ефективність. Це вимагає диференційованого підходу при призначенні гепатопротекторів хворим на хронічні гепатити із врахуванням етіології, основних клініко-біохімічних синдромів і стану імунної системи.

Перспективним вважається застосування фітопрепаратів, які не мають гепатотоксичної дії [29]. Відомо, що препарат синьо-зеленої водорості *Spirulina platensis* є поліпептидно-полісахаридним комплексом, який містить широкий спектр вітамінів та життєво необхідних мікроелементів [19]. Гепатопротекторні властивості цього засобу виявлені в попередніх дослідженнях [7,22]. Проте, при застосуванні спіруліни в комплексному лікуванні хронічних гепатитів не враховувався вихідний стан імунної системи.

Отже, недоліками всіх попередніх способів лікування хронічних гепатитів із застосуванням гепатопротекторів і, зокрема спіруліни, є неврахування ними показників клітинного імунітету - кількості CD3+, CD4+, CD8+-лімфоцитів, відсутність оцінки цитокинового профілю крові за вмістом прозапального цитокіну IFN- $\gamma$ , продукованого Th1-клітинами, і протизапального цитокіну IL-10, продукованого Th2-клітинами, а також імунomodуючих властивостей медикаментозного засобу.

Суть винаходу: пропонується всім хворим на хронічні гепатити різної етіології перед призначенням спіруліни оцінювати стан клітинного імунітету та цитокиновий профіль крові з визначенням імунферментним методом (ELISA) вмісту у крові IFN- $\gamma$  та IL-10 з метою диференційованого патогенетично-обґрунтованого призначення спіруліни із врахуванням її імунomodуючих властивостей для підвищення ефективності лікування. У хворих на ХГВ у фазу інтеграції, ХГС з мінімальною активністю, алкогольну хворобу печінки (АХП) і хронічний токсичний гепатит (ХТГ) з діагностованою Т-лімфопенією, зменшенням кількості CD4+лімфоцитів, зниженням імунорегуляторного індексу та дисбалансом цитокинового профілю крові із зменшенням співвідношення IFN- $\gamma$  /IL-10 порівняно з контролем та оптимальною імунною відповіддю для їх нормалізації рекомендується в комплексне лікування включати препарат спіруліну в дозі 1,5г/добу внутрішньо впродовж 30 днів. Спіруліна не показана при дефекті імунорегуляції із збільшенням кількості CD4+ та зменшенням CD8+лімфоцитів і збільшенням вмісту IFN- $\gamma$  у крові для попередження її побічної дії у вигляді стимуляції автоагресії.

В основу винаходу поставлено задачу підвищення ефективності лікування хворих на хронічні гепатити різної етіології шляхом вибору раціональної терапії із диференційованим застосуванням спіруліни в комплексному лікуванні на основі оцінки вихідного стану клітинного імунітету і цитокинового профілю крові.

Об'єкт і методи дослідження. Основну групу спостереження склали 111 хворих, в комплексне лікування яких був включений вітчизняний лікарський середник рослинного походження препарат спіруліна в гранулах ("Світязь", Миколаїв). Серед обстежених було 38 (34,2%) хворих на ХГВ у фазу інтеграції, 20 (18,0%) - на ХГС з мінімальною активністю, 23 (20,7%) - на АХП, 30 (27,0%) - на ХТГ. Серед обстежених було 69(62,2%) чоловіків і 42 (37,8%) жінки віком (43,8 $\pm$ 7,4) років. Тривалість захворювання складала в середньому (3,9 $\pm$ 2,5) років. Методика застосування спіруліни: досередини в дозі 1,5г/добу впродовж 30 днів на тлі базової терапії.

Першою групою порівняння були 40 хворих - по 10 з кожної групи, які приймали карсил на тлі базової терапії.

Другу групу порівняння склали 22 пацієнти на хронічні вірусні гепатити з оптимальною (адекватною) імунною відповіддю. Серед них було 12 (54,5%) хворих з HBV-інфекцією, в яких самовільно відбулася елімінація HBsAg з крові та поява антиHBsAg, нормалізація клініко-біохімічних проявів захворювання - такий стан трактували як выздоровлення. В групу з оптимальною імунною відповіддю було включено 10 (45,5%) хворих на ХГС, в яких діагностували стійку спонтанну ремісію, коли впродовж 6 місяців не визначалися в крові HCV-RНК та антиHCV на фоні зменшення клініко-біохімічних показників захворювання. Групи порівняння були рандомізовані за віком, статтю за тривалістю захворювання.

Всі хворі незалежно від етіології захворювання отримували дієтотерапію по типу №5, збалансовану по білку (100-110г за добу), вуглеводах (350-400г за добу), з дещо зменшеним вмістом жиру (80-90г за добу), з них 70-75% жири рослинного походження із включенням в раціон риби, льняного масла, риби. Всім хворим щоденно призначали 4-5 ложок домашнього сиру, 1 яєчний жовток з медом, що містить багато лецитину, холіну, метіоніну. За показаннями призначали дезінтоксикаційну терапію (довенно 5% розчин глюкози, амінокислотні суміші, парентеральне введення вітамінних комплексів), пробіотики, ферменти, ентеросорбенти. Хворих на АХП мотивували на повну відмову від вживання алкогольних напоїв.

Дослідження проводили за розробленою програмою з ретельною оцінкою загальноклінічних, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження. В діагностиці хронічних захворювань печінки використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994) та МКБ-10. Діагноз встановлювали на основі клінічних, ультразвукових, біохімічних, імунологічних та гістологічних досліджень [1,2,4,6,11,23,36].

Критеріями включення хворих в групи спостереження були тривалість захворювання печінки більше 18 місяців, наявність клініко-лабораторних та ультразвукових доказів ураження печінки, виявлення серологічних маркерів гепатиту В і С, алкогольного чи токсичного генезу захворювання.

Проводили визначення вмісту в крові загального та прямого білірубіну, активності аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, сечовини, креатиніну, загального білка та його фракцій, тимолової проби, показників коагулограми за стандартними методиками досліджень [6]. За методом біхроматичної спектрофотометрії на апараті STAT-FAX 1904 Plus (Нім.) проводили визначення активності ферментів лактатдегідрогенези (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), холінестерази, вмісту в крові загального холестерину, тригліцеридів, фосфоліпідів з використанням стандартних наборів.

Серологічні маркери вірусів гепатиту визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів Diagnosticum Pasteur (Франція) на апараті фірми Sanofi імуноферментним методом (ELISA) та полімеразної ланцюгової реакції згідно алгоритмів діагностики ХГВ і ХГС [1]. В дослідженні були включені хворі на ХГВ у фазу інтеграції при наявності у крові HBsAg та антиHBcIgG і відсутності HBeAg, антиHBcIgM та HBV-ДНК. Хворі на ХГС були включені в дослідження при наявності у крові антиHCV до вірусних антигенів: core, неструктурних компонентів NS3, NS4 і NS5 та відсутності HCV-RНК при мінімальній активності захворювання. В обстежених хворих виключали наявність HDV-інфекції.

Вміст IgA, IgG, IgM визначали за методом радіальної імунодифузії в агарозному гелі за Mancini (1965). Вміст ЦІК в сироватці крові визначали шляхом осадження їх розчином поліетиленгліколю (ПЕГ) з наступним визначенням оптичної густини досліджуваного розчину. Для визначення ЦІК різної молекулярної маси використовували розчини ПЕГ в концентрації 3%, 4% та 5,5%.

Визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій в сироватці крові проводили імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл "Sigma" (США) за методиками фірми-виробника. Визначали вміст субпопуляцій CD3+-загальних лімфоцитів, CD4+-Т-лімфоцитів-хелперів (Th), CD8+-Т-лімфоцитів-супресорів (Ts), CD19+-В-лімфоцитів та імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+(Th/Ts). Попередньо виділяли лімфоцити з свіжої гепаринізованої периферичної крові в градієнт густини (1,076-1,080) фікол (Uppsala, Швеція)-верографіну (Spofa, Чехія), відмивали їх і стандартизували до кінцевої концентрації  $3 \cdot 10^6$  клітин в 1 мл. Відсоток лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні певний антиген, визначали після підрахунку 100 клітин в препараті за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

Вміст цитокінів IFN- $\gamma$  та IL-10 визначали в сироватці крові імуноферментним методом (ELISA) за допомогою комерційних наборів Cytimmune (США) за методиками фірм-виробників. Поріг чутливості для IFN- $\gamma$  складав 0,72пг/мл, для IL-10-0,195нг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC Pentium-200 з використанням стандартного пакету програми "Statistica 5.1 for Windows" ("Stat Soft", CIUA) [25].

Результати дослідження.

Аналіз проведених досліджень виявив, що включення спіруліни в комплексне лікування хворих на хронічні гепатити сприяло зменшенню клініко-біохімічних проявів захворювання. Стійка ремісія була досягнута у 46 (41,4%) хворих, нестійка - у 39 (35,1%), стан не змінився - в 16 (14,4%), погіршився - в 10 (9,0%) хворих. Позитивна динаміка відзначалася у 38 (34,2%) хворих на ХГВ у фазу інтеграції, 14 (12,6%) - на ХГС з мінімальною активністю, 19 (17,1%) - на ХТГ та 14 (12,6%) - на АХП. У 5 (13,5%) хворих на ХГВ не виявлялися HBsAg в крові, а появилися антиHBsAg. Стан не змінився чи погіршився в 11 (9,9%) хворих на ХТГ, 9 (8,1%) - на АХП та 6 (5,4%) - на ХГС. Через 5-7 днів лікування спіруліною покращення самопочуття виявлено в 37 (33,3%) хворих, через 10-14 днів - в 79 (71,2%), після курсу лікування - в 85 (76,6%) хворих. Після курсу лікування із застосуванням спіруліни зменшилась загальна слабкість, астено-вегетативний, больовий, диспептичний синдроми, гепатомегалія (табл.1).

Розміри печінки у 72 (64,9%) з 111 хворих зменшилися і у 10 (9,0%) хворих з тривалістю захворювання до 3-х років - нормалізувались. В більшості (89,0%) випадків зменшення розмірів печінки супроводжувалось зменшенням щільності ехоструктури печінки та периваскулярного набряку за даними ультразвукового дослідження. У 41 (36,9%) хворого з анемією спіруліна, сприяла покращенню показників еритроцитів та гемоглобіну в крові на відміну від групи порівняння. Зокрема, вміст гемоглобіну підвищився з  $(117,43 \pm 1,68)$  г/л до  $(124,64 \pm 1,40)$  г/л ( $p < 0,05$ ), а еритроцитів - з  $(3,64 \pm 0,05) \times 10^{12}$ /л до  $(4,60 \pm 0,05) \times 10^{12}$ /л ( $p < 0,05$ ).

Виявлено захисний вплив спіруліни на структурно-функціональну цілісність мембран клітин печінки, що проявлялося в зменшенні синдрому цитолізу гепатоцитів у хворих на ХГВ у фазу інтеграції і ХГС з мінімальною активністю захворювання та у хворих на АХП і ХТГ (табл.2).

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів хронічних гепатитів  
різної етіології під впливом комплексного лікування із включенням фламікару (%)

Клінічні прояви	АХП, n=23		ХТГ, n=30		ХГВ, фаза інтеграції, n=38		ХГС, n=20	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Астено-вегетативний синдром	39,1*	20,0	40,0*	27,3	44,7*	26,7	39,1*	21,4
Загальна слабкість	47,8*	20,0	43,3*	27,3	55,3*	26,7	55,0*	28,6
Зниження апетиту	34,8	30,0	33,3*	18,2	39,5	33,3	35,0	35,7
Важкість в правому підребер'ї	39,1	30,0	36,7	27,3	47,4*	33,3	45,0*	21,4
Больовий синдром	30,4	30,0	26,7	27,3	36,8*	26,7	35,0*	7,1
Диспептичний синдром	34,0	20,0	36,7	27,3	31,6	33,3	35,0*	14,3
Свербіж шкіри	8,7	-	6,7	-	-	-	5,0	-
Субіктеричність	21,1	20,0	23,3	18,2	13,2	-	20,0	7,1
Гепатомегалія	13,0	-	10,0	9,1	10,5	13,3	-	-

Примітки:

1 - базова терапія і спіруліна, 2 - базова терапія і карсил

\* - достовірність відмінності між 1 і 2, p<0,05

Таблиця 2

Динаміка показників цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів  
у хворих на хронічні гепатити різної етіології під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (M±m)

Показники	Контроль, n=20	ХГВ, фаза інтеграції, n=38			ХГС, n=20		
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
			Спіруліна	Карсил		Спіруліна	Карсил
Білірубін, мкмоль/л	12,08±0,92	36,43±2,34*	23,34±1,62***	30,36±1,26***♦	30,84±2,15*	20,05±1,75***	38,72±3,04*♦
АсАТ, ммоль/л год	0,35±0,03	0,87±0,04*	0,55±0,04"	0,72±0,04*♦	0,61±0,04*	0,49±0,04***	0,74±0,06*♦
АлАТ, ммоль/л год	0,33±0,03	1,04±0,06*	0,51±0,03"	0,73±0,04***♦	0,87±0,05*	0,48±0,03***	1,10±0,07*♦
ЛДГ, ммоль/л год	2,01 ±0,17	2,90±0,12*	1,81±0,10"	2,44±0,07***♦	2,88±0,12*	1,49±0,12***	2,54±0,15*♦
ГГТП, ммоль/л год	2,25±0,17	3,56±0,12*	2,01±0,11"	3,05±0,13***♦	7,62±0,45*	3,58±0,32***	8,81±0,62*♦
А/Г показник	1,32±0,11	1,08±0,05*	1,24±0,09"	0,95±0,06*♦	0,93±0,05*	1,22±0,07"	0,95±0,06*♦
γ -глобулін, г/л	10,42±0,48	13,64±0,89*	11,46±0,77	15,70±1,15*♦ "	16,11±0,86*	12,90±0,87***	15,91±0,77*♦
IgA, г/л	1,38±0,13	1,63±0,09*	1,57±0,08	1,62±0,19*	1,98±0,11*	1,37±0,10"	1,83±0,12*♦
IgG, г/л	12,64±1,08	16,87±0,99*	15,51±0,91*	17,45±1,33*♦	16,25±1,29*	15,38±1,12*	18,55±1,19*♦
IgM, г/л	1,65±0,09	2,42±0,09*	1,75±0,08"	2,23±0,15*♦	2,26±0,17*	1,56±0,10"	2,35±0,19*♦
Тимолова проба, од.	2,64±0,19	5,20±0,36*	3,79±0,32***	6,16±0,31*♦	8,01±0,42*	5,64±0,47***	7,33±0,51*♦
Білірубін, ммоль/л год	12,08±0,92	33,48±2,95*	26,68±1,86***	28,54±2,41***	31,31 ±2,39*	20,57±1,78***	28,63±1,92*♦
АсАТ, ммоль/л год	0,35±0,03	0,84±0,07*	0,59±0,04"	0,73±0,06*♦	0,83±0,06*	0,59±0,04"	0,78±0,06***♦
АлАТ, ммоль/л год	0,33±0,03	0,84±0,06*	0,63±0,05"	0,63±0,05***	0,77±0,05*	0,43±0,03"	0,63±0,05***♦
ЛДГ, ммоль/л год	2,01±0,17	2,62±0,20*	1,63±0,12***	2,33±1,27***♦	2,63±0,16*	1,78±0,15"	2,32±0,17*♦
ГГТП, ммоль/л год од	2,25±0,17	14,79±1,02*	6,20±0,48***	10,64±0,73***♦	8,46±0,75*	4,51±0,39***	7,02±0,50***♦
А/Г показник	1,32±0,11	0,95±0,05*	1,16±0,06"	0,91±0,06*♦	0,91±0,05*	1,19±0,08"	1,05±0,12*
γ -глобулін, г/л	10,42±0,48	15,66±1,14*	11,96±0,71"	14,45±1,13*♦	15,07±1,04*	13,92±0,82	13,07±1,08*
IgA, г/л	1,38±0,13	3,26±0,12*	2,13±0,13***	3,11±0,23*♦	2,19±0,09*	1,52±0,12"	2,0±0,17*♦
IgG, г/л	12,64±1,08	17,11±1,05*	13,11±0,90"	16,94±1,03*♦	16,05±0,99*	14,59±0,83	15,76±1,09*
IgM, г/л	1,65±0,09	2,08±0,10*	1,57±0,11"	2,07±0,16*♦	2,32±0,17*	1,77±0,12"	2,18±0,18*♦
Тимолова проба, од.	2,64±0,19	6,86±0,43*	4,66±0,24***	5,57±0,34*♦	6,36±0,48*	4,68±0,31***	5,03±0,37***

Примітки:

\* - достовірність відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

- ♦ - достовірність відмінності після лікування з включенням спіруліни і карсилу,  $p < 0,05$

Після курсу лікування із включенням спіруліни відзначалось зменшення активності АсАТ в 1,6; 1,2; 1,4; 1,4 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), АлАТ - в 2,0; 1,8; 1,3; 1,8 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), ЛДГ - в 1,6; 1,93; 1,61; 1,47 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), ГГТП - в 1,8; 2,1; 2,4; 1,9 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), що достовірно перевищувало вплив карсилу. Одночасно зменшилися показники мезенхімально-запального синдрому: вміст у" глобулінів у крові нормалізувався при ХГВ, АХП і ХТГ та зменшився на  $(20,26 \pm 1,63)\%$  ( $p < 0,05$ ) при ХГС. Показники IgA та FgM, крім IgG, при ХВГ достовірно зменшилися ( $p < 0,05$ ) і при АХП та ХТГ не відрізнялися від таких в контролі. Тимолова проба зменшилась на 26-32% ( $p < 0,05$ ), АГ-показник підвищився до такого в контролі.

Застосування спіруліни в лікуванні хворих на ХГВ, ХГС, АХП і ХТГ сприяло зменшенню вмісту білірубину на  $(36,52 \pm 2,46)\%$ ,  $(35,23 \pm 2,78)\%$ ,  $(20,62 \pm 1,81)\%$  і  $(34,96 \pm 2,75)\%$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Це супроводжувалось позитивною динамікою показників метаболізму ліпідів - зменшенням вмісту в крові тригліцеридів ( $p < 0,05$ ), бета-ліпопротеїдів ( $p < 0,05$ ) і збільшенням вмісту фосфоліпідів ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХВГ (табл.3), в яких не було виражених проявів холестази, і їх незначною динамікою у хворих на АХП і ХТГ з ознаками внутрішньопечінкового холестази (табл.4).

Вивчення клітинної ланки імунітету виявило, що спіруліна, на відміну від карсилу, сприяла позитивній динаміці її показників. Вона характеризувалася ліквідацією Т-лімфопенії - кількість CD3+-лімфоцитів збільшилась на  $(11,37 \pm 1,10)\%$  ( $p < 0,05$ ) за рахунок збільшення субпопуляції CD4+-лімфоцитів на  $(17,96 \pm 1,30)\%$  ( $p < 0,05$ ) та помірного зменшення на  $(11,89 \pm 1,02)\%$  ( $p < 0,05$ ) субпопуляції CD8+-лімфоцитів. В результаті цього імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ зріс в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). Така імуностимулююча дія спіруліни проявлялася у хворих на хронічні гепатити різної етіології (табл.5).

Застосування спіруліни викликало найбільш виражену динаміку показників клітинного імунітету у хворих на ХГВ і ХГС, в яких кількість CD4+-лімфоцитів зросла на  $(11,17 \pm 0,09)\%$  і  $(10,87 \pm 0,09)\%$  відповідно ( $p < 0,05$ ) і наблизилась до їх числа в контролі. Враховуючи імносупресивні властивості вірусної інфекції та виключно важливу роль CD4+-лімфоцитів в розвитку протівірусного клітинного захисту [8,24,31,32,33,34,37], такий ефект спіруліни є важливим у лікуванні хворих на хронічні вірусні гепатити. У хворих на АХП і ХТГ після курсу лікування показники клітинного імунітету достовірно не відрізнялися від таких в контролі, хоч їх динаміка і була незначною.

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного обміну  
та внутрішньопечінкового холестази в крові хворих на хронічні  
вірусні гепатити під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (М $\pm$ м)

Показники	Контроль, n=20	ХГВ, фаза інтеграції, n=38			ХГС, n=20		
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
			Спіруліна	Карсил		Спіруліна	Карсил
ЛФ, ммоль/л год	1,16 $\pm$ 0,08	1,99 $\pm$ 0,11*	1,63 $\pm$ 0,06***	1,99 $\pm$ 0,08* ♦	2,81 $\pm$ 0,09*	2,08 $\pm$ 0,07***	2,48 $\pm$ 0,06*** ♦
ГГТП, ммоль/л год	2,25 $\pm$ 0,17	3,56 $\pm$ 0,12*	2,01 $\pm$ 0,11"	3,05 $\pm$ 0,13*** ♦	7,62 $\pm$ 0,45*	3,58 $\pm$ 0,32***	8,81 $\pm$ 0,62* ♦
Холестерин, ммоль/л	3,48 $\pm$ 0,30	4,46 $\pm$ 0,24*	4,27 $\pm$ 0,26*	5,02 $\pm$ 0,30* ♦	4,76 $\pm$ 0,24*	4,24 $\pm$ 0,27*	4,94 $\pm$ 0,19* ♦
Тригліцериди, ммоль/л	0,83 $\pm$ 0,08	1,54 $\pm$ 0,10*	1,31 $\pm$ 0,10***	1,76 $\pm$ 0,09* ♦	2,04 $\pm$ 0,12*	1,61 $\pm$ 0,08***	1,88 $\pm$ 1,03* ♦
$\beta$ -ліпопротеїди, моль/л	2,68 $\pm$ 0,12	3,41 $\pm$ 0,16*	3,08 $\pm$ 0,19	4,54 $\pm$ 0,34* ♦	5,52 $\pm$ 0,19*	4,34 $\pm$ 0,26"	5,29 $\pm$ 0,32* ♦
Фосфоліпіди, ммоль/л	4,09 $\pm$ 0,12	2,53 $\pm$ 0,15*	3,01 $\pm$ 0,11***	2,02 $\pm$ 0,15*** ♦	2,15 $\pm$ 0,12*	2,73 $\pm$ 0,20***	1,98 $\pm$ 0,17* ♦

Примітки:

\* - достовірність відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

- ♦ - достовірність відмінності після лікування із включенням спіруліни і карсилу,  $p < 0,05$

Таблиця 4

Динаміка маркерів внутрішньопечінкового холестази  
в крові хворих на алкогольну хворобу печінки і хронічний токсичний  
гепатит під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (М $\pm$ м)

Показники	Контроль n=20	АХП, n=23			ХТГ, n=30		
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
			Спіруліна	Карсил		Спіруліна	Карсил
ЛФ, ммоль/л год	1,16 $\pm$ 0,08	2,33 $\pm$ 0,12*	1,95 $\pm$ 0,10***	2,52 $\pm$ 0,08* ♦	2,53 $\pm$ 0,12*	1,94 $\pm$ 0,12***	2,58 $\pm$ 0,09* ♦
ГГТП, ммоль/л год	2,25 $\pm$ 0,17	14,79 $\pm$ 1,02*	6,20 $\pm$ 0,49***	1,06 $\pm$ 0,07*** ♦	8,46 $\pm$ 0,75*	4,51 $\pm$ 0,39***	7,08 $\pm$ 0,61* ♦

Холестерин, ммоль/л	3,48±0,30	6,29±0,36*	5,55±0,19**	6,38±0,27* ♦	5,81±0,29*	5,22±0,28*	6,66±0,38* ♦
Тригліцериди, ммоль/л	0,83±0,08	2,25±0,16*	1,76±0,09**	2,62±0,14** ♦	2,15±0,13*	1,71±0,08**	2,36±0,15* ♦
β -ліпопротеїди, моль/л	2,68±0,12	5,62±0,35*	5,41±0,20*	6,10±0,23* ♦	5,46±0,33*	4,43±0,26**	6,15±0,34* ♦
Фосфоліпіди ммоль/л	4,09±0,12	5,34±0,30*	4,88±0,34*	5,15±0,12*	5,18±0,15*	4,93±0,15*	5,26±0,10*

Примітки:

\* - достовірність в відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність в відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

♦ - достовірність в відмінності після лікування з включенням спіруліни і карсилу,  $p < 0,05$

Таблиця 5

Динаміка показників клітинної ланки імунітету під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни в залежності від етіології хронічних гепатитів (М±m)

Показники	Контроль n=10	ХГВ, фаза інтеграції n=22		ХГС, n=20		АХП, n=20		ХТГ, n=10	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3+(%)	70,20±1,1	59,78±1,85*	65,67±1,64"	59,42±1,25*	64,38±1,36**	60,50±2,24*	66,00±2,38"	65,75±1,44	73,50±2,50"
CD4+(%)	46,22±1,8	39,22±1,26*	43,85±0,93"	38,72±1,60*	43,12±1,72"	39,83±2,45*	43,67±2,46	38,10±2,28*	43,50±1,89"
CD8+(%)	31,81±1,1	35,11±1,29*	32,78±1,41	35,36±1,31*	33,05±1,26	28,83±2,08	28,33±1,72	29,88±1,56	29,05±1,52
CD19+(%)	15,28±0,5	19,22±0,98*	18,67±0,55*	17,99±1,23*	18,03±1,32*	16,83±1,33	17,33±0,80	15,25±0,88	15,50±0,95
Th/Ts	1,46±0,05	1,06±0,05*	1,32±0,07"	1,09±0,08*	1,29±0,07**	1,27±0,11*	1,42±0,14	1,23±0,09*	1,43±0,34

Примітки:

\* - достовірність в відмінності від контролю,  $p < 0,05$

" - достовірність в відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$

Застосування спіруліни в комплексному лікуванні хворих сприяло позитивній динаміці показників цитокінового профілю крові при ХГВ у фазу інтеграції (табл.6), ХГС з мінімальною активністю (табл.7), АХП і ХТГ (табл.8), яка, на відміну від впливу карсилу, характеризувалася активацією Th1-клітин, на що вказувало збільшення вмісту IFN- $\gamma$  у крові при його невисокому вихідному рівні з наближенням до оптимального рівня. Проте зміни вмісту IFN- $\gamma$ , IL-10 були більш вираженими у хворих на ХГВ у фазу інтеграції ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на АХП і ХТГ. Так, при ХГВ застосування спіруліни сприяло збільшенню вмісту IFN-у в крові на (33,38±2,74)% ( $p < 0,05$ ) з наближенням його до оптимального рівня і зменшенню вмісту IL-10 - на (22,87±2,02)% ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось нормалізацією співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-10. При ХГС виявлено збільшення вмісту IFN- $\gamma$  в крові на (33,79±2,75)% ( $p < 0,05$ ) з наближенням його до оптимального рівня і зменшенню вмісту IL-10 - на (29,39±2,54)% ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось позитивною динамікою співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-10 ( $p < 0,05$ ), яке все ж не досягло такого в контролі.

Встановлено, що прийом спіруліни сприяв збільшенню вмісту IFN- $\gamma$  в крові тих хворих на ХВГ, в яких він був незначно підвищеним, нормальним, або ж зниженим - тобто в яких імунна система не реагувала відповідним чином на вірусну інфекцію, і не змінював його при високому рівні. Тому збільшення вмісту IFN- $\gamma$  в крові під впливом спіруліни є важливим в розвитку імунної відповіді. У хворих на АХП вміст IFN- $\gamma$  збільшився на (10,47±0,08)% ( $p < 0,05$ ), а вміст IL-10 достовірно не змінювався. У хворих на ХТГ зміни вмісту IFN-у та зменшення IL-10 були незначними ( $p > 0,05$ ).

Ефективність лікування хворих на хронічні гепатити із застосуванням спіруліни, підтверджувало покращення функціональної здатності гепатоцитів, чого не відзначалось в групі порівняння (табл.9).

Таблиця 6

Динаміка показників цитокінового профілю крові у хворих на хронічний гепатит В у фазу інтеграції під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (М±m)

Показники	Контроль, n=10	Оптимальна відповідь, n=10	До лікування, n=30	Після лікування	
				Спіруліна, n=10	Карсил, n=10
IFN- $\gamma$ , пг/мл	24,60±0,75	77,82±2,54*	49,13±2,34* ♦	73,89±2,29**	50,25±3,78* ♦
IL-10, нг/мл	3,68±0,30	10,84±0,43*	12,15±1,04* ♦	9,42±0,76**	13,88±1,64* ♦
IFN- $\gamma$ /IL-10	7,08±0,31	7,36±0,43	3,82±0,27* ♦	7,26±0,52"	3,57±0,29* ♦

Примітки:

\* - достовірність в відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність в відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

♦ - достовірність в відмінності після лікування з включенням спіруліни та фламікару і карсилу,  $p < 0,05$

• - достовірність в відмінності від оптимальної імунної відповіді

Таблиця 7

Динаміка показників цитокінового профілю крові у хворих на хронічний гепатит С під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (M±m)

Показники	Контроль, n=10	Оптимальна відповідь, n=10	До лікування, n=28	Після лікування	
				Спіруліна, n=10	Карсил, n=10
IFN- $\gamma$ , пг/мл	24,60±0,75	64,40±3,01*	32,37±2,39* <sup>•</sup>	57,96±3,08**	29,75±2,44* <sup>•</sup> <sup>♦</sup>
IL-10, нг/мл	3,68±0,30	10,32±0,45*	17,17±1,09* <sup>•</sup>	12,04±0,82**	15,69±1,38* <sup>•</sup> <sup>♦</sup>
IFN- $\gamma$ /IL-10	7,08±0,31	6,39±0,53	1,88±0,20* <sup>•</sup>	5,58±0,46"	1,76±0,16* <sup>•</sup> <sup>♦</sup>

Примітки:

\* - достовірність відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

<sup>♦</sup> - достовірність відмінності після лікування з включенням спіруліни та фламікару і карсилу,  $p < 0,05$

<sup>•</sup> - достовірність відмінності від оптимальної імунної відповіді

Таблиця 8

Динаміка показників цитокінового профілю крові у хворих на алкогольну хворобу печінки і хронічний токсичний гепатит під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (M±m)

Показники	Контроль, n=10	АХП, n=20			ХТГ, n=20		
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
			Спіруліна	Карсил		Спіруліна	Карсил
TNF $\alpha$ , пг/мл	7,11±0,32	18,94±1,03*	11,71±0,87**	16,75±1,52*	16,74±1,17*	11,13±1,02**	16,78±1,59* <sup>♦</sup>
IFN- $\gamma$ , пг/мл	24,60±0,75	50,00±2,87*	56,33±1,86**	52,00±3,78*	49,33±4,25*	51,80±4,88*	52,00±2,48*
IL-10, нг/мл	3,68±0,30	8,20±0,50*	7,93±0,54*	8,04±0,64*	7,04±0,65*	7,56±0,82*	7,10±0,58*
SIL-2R, пМ/мл	17,54±1,24	76,75±1,75*	38,50±3,50**	65,89±6,10* <sup>♦</sup>	52,79±3,03*	23,71±1,01**	51,04±3,83* <sup>♦</sup>
IFN- $\gamma$ /IL-10	7,08±0,31	5,94±0,30*	6,96±0,32"	6,42±0,28	6,89±0,35	6,82±0,38	7,36±0,60

Примітки:

\* - достовірність відмінності від контролю,  $p < 0,05$ ;

" - достовірність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

<sup>♦</sup> - достовірність відмінності після лікування з включенням спіруліни і карсилу,  $p < 0,05$

Таблиця 9

Динаміка показників білоксинтезу ючої функції печінки у хворих на хронічні гепатити різної етіології під впливом комплексного лікування із включенням спіруліни (M±m)

Показники	Контроль, n=20	ХГВ, фаза інтеграції, n=38			ХГС, n=20		
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
			Спіруліна	Карсил		Спіруліна	Карсил
Холінестераза ммоль/л год	307,02± 17,68	295,82± 18,42	308,17± 20,77	294,44± 24,52	224,20± 19,91*	284,68± 18,20"	206,93± 16,35* <sup>♦</sup>
Заг. білок, г/л	76,45±2,26	75,35±2,84	79,23±3,41	72,02±3,70	73,64±3,56	79,45±3,18	71,64±2,50 <sup>♦</sup>
Альбумін, г/л	42,81±1,85	37,72±2,43*	44,46±2,10"	37,57±1,83 <sup>♦</sup>	37,26±2,27	41,55±2,19	35,28±2,27* <sup>♦</sup>
Фібриноген, г/л	3,65±0,19	3,46±0,17	3,69±0,22	3,26±0,22	3,72±0,17	3,54±0,26	3,35±0,20
Протромбіновий індекс, %	86,24±3,72	81,10±5,26	89,82±3,83	81,75±5,23	76,32±4,45	85,12±5,05	75,69±2,51*
Холінестераза ммоль/л год	307,02±17,68	6426,30± 316,72*	8536,22± 284,40"	6935,71± 352,97* <sup>♦</sup>	7435,92± 242,10*	8815,24± 320,45"	7340,03± 289,14* <sup>♦</sup>
Заг.білок, г/л	76,45±2,26	70,88±3,59	77,52±3,28	70,92±5,51	75,18±3,72	78,05±3,36	70,02±4,39
Альбумін, г/л	42,81±1,85	34,35±2,74*	43,31±2,46"	35,09±1,84* <sup>♦</sup>	36,33±2,29*	43,20±2,57"	35,14±2,46* <sup>♦</sup>
Фібриноген, г/л	3,65±0,19	3,28±0,22	3,69±0,30	3,29±0,28	3,72±0,23	3,95±0,30"	3,14±0,29 <sup>♦</sup>
Протромбіновий індекс, %	86,24±3,72	74,63±3,34*	85,30±4,15"	73,34±4,50* <sup>♦</sup>	83,87±3,92	88,53±4,62	75,20±2,72* <sup>♦</sup>

Примітки:

\* - достовірність відмінності від контролю,  $p < 0,05$

" - достовірність відмінності до і після лікування,  $p < 0,05$ ;

<sup>♦</sup> - достовірність відмінності після лікування із включенням фламікару та карсилу,  $p < 0,05$

Висновки. Результати дослідження виявили, що спіруліна, на відміну від карсилу, проявляє імуностимулюючу дію на клітинну ланку імунітету, що стосується збільшення кількості CD4+лімфоцитів, імунорегуляторного індексу та функціональної активності Th1-клітин із збільшенням вмісту в крові IFN- $\gamma$  при його низькому вихідному рівні у хворих на ХГВ у фазу інтеграції і ХГС з мінімальною активністю захворювання. Це патогенетичне обумовлює доцільність застосування спіруліни в комплексному лікуванні хворих на хронічні гепатити, особливо у хворих на ХГВ у фазу інтеграції і ХГС з мінімальною активністю при Т-лімфопенії, зменшенням кількості CD4+лімфоцитів, зниженням імунорегуляторного індексу та дисбалансом цитокінового профілю із зменшенням продукції IFN- $\gamma$  і зниженням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-10 порівняно з контролем та оптимальною імунною відповіддю з метою попередження розвитку цирозу печінки. Спіруліна не показана при дефекті імунорегуляції із збільшенням кількості CD4+ та зменшенням CD8+лімфоцитів, що супроводжується підвищенням імунорегуляторного індексу для попередження його ще більш вираженого підвищення і розвитку автоагресії.

#### Література

1. Алгоритмы диагностики хронических вирусных гепатитов В и С и лечения больных // Доктор. - 2001. - №2. - С.32-34.
2. Алкогольная болезнь печени // Доктор. - 2001. - №2. - С.36-42.
3. Андрейчин М.А. Достижения и перспективы фармакотерапии вирусных гепатитов У/ Инфекційні хвороби. - 1996. - №3. - С.5-11.
4. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. - Киев.: "Блиц-Информ", 1999. - 207с.
5. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатов В.А. Перспективные направления в лечении хронических вирусных гепатитов В и С // Сучасна гастроентерол. -2001.-№2.-С.39-43.
6. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Рус. мед. журн. -2001. - №13-14. - С.608-610.
7. Вірстюк Н.Г., Оринчак М.А., Александрук Д.П. Эффективность природных препаратов фламикару і спіруліни в лікуванні алкогольної хвороби печінки //Гастроентерологія: міжвідомч. збірник.- 2000.- Вип.30.- С.463-468.
8. Вірусний гепатит С - проблеми носійства, лікування і профілактики / Чумак А.А., Беляева Н.В., Базика Д.А. і співавт. // Журн.АМН України. -2000.-Т.6,№1-С.65-81.
9. Вовк А. Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. - Киев,2001. - С.244-248.
10. Возианова Ж.И., Корчинский Н.С. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами //Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей их исходы. - Киев, 2001.-С.332-336.
11. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби. - Київ, "Здоров'я", 2001.- Т.1. -С.566-653.
12. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні інфекції //Сучасні інфекції. - 2001.- №2.- С.52-65.
13. Гебеш В.В. Цитокінова теорія патогенезу інфекцій і принципи лікування хворих // Інфекційні хвороби. - 1998. - №1. - С.29-32.
14. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине //Збірник наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика- Київ, 2000- Вип.9, кн.4/- С.56-60.
15. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одесса, 1999.-603с.
16. Дранник Г.Н. Специфический приобретенный (адаптивный) иммунитет: В-лимфоциты, Т-независимая и Т-зависимая продукция антител, иммуноглобулины, иммунные комплексы //Сучасні інфекції. - 2001 - №1. - С.99-111.
17. Дранник Г.Н. Специфический приобретенный (адаптивный) иммунитет: созревание Т- и В-лимфоцитов, индукция толерантности, характеристика Т-лимфоцитов // Сучасні інфекції. - 2000. -№3. - С.96-107.
18. Колиуш О.И. Иммунологические механизмы в патогенезе хронического вирусного гепатита С //Сучасні інфекції. - 2001. - №3. - С.110-115.
19. Купраш Л.П. Перспективи використання спіруліни в медицині // Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування і фармакології: матеріали укр. наук.практ конф. - Вінниця, 1997. - С.26-27.
20. Маянский А.Н., Бурков А.Н., Астафьев Д.Г. Персистенция вирусов: иммунологические патогенетические аспекты // Клини. медицина. - 1998. -№12.-С.19-24.
21. Москаленко В.Ф., Харченко Н.В., Голубчиков М.В. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенности, нерешенные проблемы) // Збірник наукових праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2000. - вип. 9, кн.4- С.5-10.
22. Оринчак М.А., Вірстюк Н.Г., Мисліборська З.З. Эффективность застосування препарату спіруліна при хронічних захворюваннях печінки //Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: матеріали симпозиуму. -Чернівці, 1996.-С.235.
23. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1993.-544с.
24. Семененко Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С //Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информ. бюл.- 2000. - №1(8).- С.3-10.
25. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.; Гэотар Медицина, 2000. - 255с.
26. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы // Сучасна гастроентерол. і гепатол. - 2000. - № 1. - С.50-54.
27. Харченко Н.В., Топольницький В.С. Алгоритм диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов В и С //Здоровье Украины.-2000.-№9.-С.21.
28. Ярилин А.А. Основы иммунологии. - М.: Медицина, 1999. - 606с.
29. Чекман І. С. Клінічна фармакологія гепатопротекторів // Лік. справа. Врач. дело.- 2001. -№1.- С.15-19.
30. Borrow P. Mechanisms of viral clearance and persistence //J. of Viral Hepatitis. - 1997. -Vol.4, No 2. -P.16-24.
31. Chronic hepatitis C: T-helper1/T-helper2 imbalance could cause vims persistence blood. / N.Osna, G.Silonova,

N.Vilgert et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest- 1997- Vol.57, No 8. - P.703-710.

32. Koziel M.J. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection // J.of Viral Hepatitis- 1997.- Vol.4, No2.- P.31-41.

33. Large M.K., Kittlesen D.J., Hahn Y.S. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence//J.Immunol.-1999-Vol. 162.-P.931-938.

34. Lee M., Lee M., Lee S.K. Expression of T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 type cytokines responding to HBsAg and HBxAg in chronic hepatitis B patients // J.Korean Med. Sci.- 1999-Vol. 14, No2.-P.175-181.

35. Liver Cirrhosis and its Development: Part II of Basel Liver Week 1999 / Ed. By J.L.Boyer, H.E.Blum, X.P.Maier et al. - Dordrecht/ Boston/ London: Klumer academic publication, 2000. - 354p.

36. Meier-Abt P.J. Drug- and toxin-induced liver injury: diagnosis, natural course and therapy //Liver Cirrhosis and its Development. - Dordrecht/Boston/London: Klumer academic publishers, 2000.- P.242-249.

37. Romano C., Cecere A., Caiazzo E. T cell immunity in hepatitis C virus infection //Hepato. Research. - 1998/- Vol:12, No2- P.151-157.