

УДК: 616.36-002 + 616.36-004 + 616-071 + 616-08

ВПЛИВ УРСОФАЛЬКУ НА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС КРОВІ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З ХОЛЕСТАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ**Захараш А.Д., Дельцова О.І.***Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішніх хвороб №1, м.Івано-Франківськ*

РЕЗЮМЕ: у роботі вивчено імунний статус у 30 хворих на цироз печінки невірусної етіології з синдромом холестазу при корекції урсофальком. Спостерігається зменшення вмісту прозапальних цитокінів ІІ-1 β , ІІ-6, TNF- α , ІFN- γ , а протизапальних цитокінів – ІІ-2, ІІ-4 – збільшився. Вміст CD4+ -лімфоцитів хелперів, ІПО47+ -активованих Т-лімфоцитів, CD24+ -загальних В-лімфоцитів, CD150+ активованих В-лімфоцитів зріс, а кількість апоптичних клітин [CD95+(Fas/APO-1)] майже вдвічі зменшилася, порівняно з групою хворих, яких лікували базовою терапією. При лікуванні хворих на цироз печінки з синдромом холестазу урсофальком у більшому ступені проявився імуномодуляторний ефект та пригнічення фіброзоутворення (зменшення рівня колагену ІV).

Ключові слова: цироз печінки, холестаза, імунний статус

Вступ. Серед досліджень останніх років велика кількість робіт присвячена результатам лікування урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) хронічних захворювань печінки, які перебігають із синдромом холестазу. Вивчення впливу УДХК на функціональний стан печінки в експерименті та в клініці проведено численними вченими. У цих дослідженнях показана багатогранність можливостей впливу УДХК на гепатоцити та жовчовивідні протоки та ефектів, які є їхніми наслідками, представлені конкретні дані щодо того, що УДХК та її кон'югати зменшують пошкодження клітин гепатотоксичними жовчаними кислотами [9]. УДХК витісняє токсичні жовчні кислоти з ентерогепатичної циркуляції шляхом конкурентного інгібування всмоктування в клубовій кишці [12], є стандартним терапевтичним препаратом для лікування первинних біліарних цирозів печінки і первинного склерозуючого холангіту, її стали включати в схеми лікування алкогольних уражень печінки, вважаючи, що цей препарат показаний при синдромі холестазу [17, 15, 8, 7, 20]. Водночас наголошуючи на численних позитивних ефектах УДХК, клініцисти вказують на те, що до цього часу не чітко визначене місце УДХК при різних хронічних захворюваннях печінки і це потребує ґрунтовних досліджень [2].

Мета дослідження. Вивчити імунний статус крові у хворих на цироз печінки із синдромом холестазу (ЦПХ) і показати ефективність застосування УДХК в таких хворих.

Матеріали та методи. У групі по вивченню впливу УДХК на перебіг та імунний статус налічувалося 80 хворих на ЦПХ. Група була поділена на підгрупи: контрольну (КГ) – 50 хворих (базова терапія) і основну (ОГ) – 30 хворих зі включенням в схему лікування урсофальку.

Хворі КГ на ЦПХ токсичної (76,0%) і криптогенної етіології (24,0%) служили контролем – їм проведено лікування комплексом препаратів базової терапії. До ОГ підгрупи ввійшли хворі з

ЦПХ токсичної – 24 (79,9%) і невстановленої (криптогенної) етіології – 6 (20,1%), яким у схему лікування був включений урсофальк®. Урсофальк® призначали по 15 мг/кг маси тіла протягом 1 міс. Серед них було чоловіків у ОГ – 73,2% (КГ – 76,0%), жінок – 26,8% (КГ – 24,0%). Середній вік хворих КГ становив 53,24 \pm 1,49 року, ОГ – 53,37 \pm 1,83 року. Хворих із мінімальним ступенем активності процесу не було, із вираженою активністю – 93,2% хворих (КГ – 90,0%), помірною активністю – 6,67% (КГ – 10,0%) хворих. За Чайльд-П'ю в компенсованій стадії процесу (А) знаходилися 3,33% (КГ – 8,00%), субкомпенсованій (В)- 69,90% (КГ – 62,00%), декомпенсованій (С) – 26,80% хворих (КГ – 30,00%).

У хворих був визначений фенотип основних субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові за ідентифікацією диференційованих антигенів у тесті імунофлуоресценції з застосуванням моноклональних антитіл, які належать до кластерів диференціації: CD3+ – Т-лімфоцитів загальних, CD4+ – Т-хелперів, CD8+ – Т-супресорів, CD24+ (ІПО24) – В-лімфоцитів загальних, CD56+ (NK) – природних кілерів, CD150+ (ІПО3) – активованих В-лімфоцитів, ІПО47 – активованих Т-лімфоцитів, CD95+(Fas/CD95+) – апоптозу лімфоцитів.

Імунофенотипування субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів [CD3+, CD4+, CD8+, CD24+ (ІПО 24+), CD56+ (NK), CD150+ (ІПО 3+), ІПО47+ (HLA-DR+), CD95+ (Fas/APO-I)] виконували з використанням моноклональних антитіл. Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі, оснащеному фазово-контрастним пристосуванням ("Люам-ІЗ"). При фазовому контрасті підраховували загальну кількість клітин у полі зору, а потім вираховували кількість клітин, що світяться, у спектрі збудження люмінесценції (порядок фільтрів, починаючи від ртутної лампи: С3, С24, ФСІ, БС8). Враховували клітини, які мали кільцеве та точкове світіння. Відсоток лімфоцитів,

що несуть на поверхні певний антиген, визначали після підрахунку 100 клітин у препараті.

Визначення показників ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN- γ та TNF- α проводили в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові, який отримували після безкисневої інкубації та центрифугування. Параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія). Індикаторним ферментом слугувала пероксидаза хрому.

Рівень сироваткових ІgM, ІgA, ІgG визначали в реакції радіальної імунодифузії за Манчіні [16] у модифікації Е.Г.Ларенко і М.П.Кравченко [5]. Принцип методу полягає у фракціюванні білків сироватки крові з допомогою органічних розчинників і буферних розчинів. У результаті утворюються білково-буферні комплекси, які змінюють фотоелектричну густину середовища і на фотоелектроколориметр виводяться показники вмісту Іg.

Показником, що сигналізував про ступінь перебігу фіброзувальних процесів, ми використали вміст колагену IV у сироватці крові, який визначали за допомогою стандартного набору Biotrin Collagen IV EIA (Кат № NoBIO82). Колаген IV відіграє важливу роль у регенерації клітин печінки і реаранжировці часточкової будови печінки. Набір Biotrin Collagen IV EIA ґрунтується на однокроковому “сендвіч” імуноферментному аналізі для визначення колагену IV типу в сироватці з використанням пари моноклональних антитіл, які розпізнають різні антигенні епітопи на молекулі колагену IV.

Варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів виконували за допомогою персонального комп’ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовували метод відмінності, із використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та дисперсно-

го аналізу за допомогою пакета “STATISTICA for Windows®”. Використано варіант дисперсного аналізу для випадка порівняння двох груп на основі визначення критерію Стьюдента. Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або рівний 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. У наших попередніх дослідженнях встановлено, що пошкодження продуктами перекисного окислення ліпідів клітинних мембран індукують синтез прозапальних цитокінів, активують клітини Купфера і експресію Fas-зв’язків, наслідком яких є апоптоз чи некроз гепатоцитів, тому необхідна корекція цих показників із метою підвищення ефективності лікування хворих на ЦПХ.

Включення в схему базової терапії УДХК мало вплив на ефективність лікування ЦПХ, що проявилось в більш вираженій позитивній динаміці клінічних, біохімічних та цитокінових показників, порівняно з застосуванням засобів базової терапії. Ослаблення проявів астено-вегетативного, диспепсичного та больового синдромів в основній групі (при корекції урсофальком) спостерігалось на кінець 5-6-ої доби, а їх зникнення на кінець 2-ого тижня лікування. Водночас визначалися позитивні зміни в клінічному та біохімічному аналізах крові. Позитивний вплив урсофальку проявився в пригніченні процесів пероксидації ліпідів та підвищення активності системи антиоксидантного захисту.

Рівень прозапальних цитокінів у хворих на ЦПХ при корекції препаратами базової терапії й урсофальком значно змінився, порівняно зі станом до лікування (табл.1). Так, вміст ІЛ-1 β у хворих КГ на ЦПХ зменшився на 15,84% ($p > 0,05$) і у хворих ОГ – на 16,79% ($p < 0,05$). Рівень TNF- α (табл. 1) у хворих КГ (базова терапія) знизився на 21,50% ($p > 0,05$), у хворих ОГ – на 30,72% ($p < 0,05$). Рівень ІFN- γ у хворих КГ зменшився на 18,70% ($p > 0,05$), у хворих ОГ (лікування урсофальком) – на 32,63% ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів ІЛ-1 β , TNF- α , ІFN- γ , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, колагену IV у хворих на цироз печінки з синдромом холестазу при лікуванні засобами базової терапії й урсофальком, М \pm m

| Інтерлейкін | Групи хворих | | | |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| | КГ, базова терапія (n=50) | | ОГ, урсофальк (n=30) | |
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| ІЛ-1 β , пг/мл | 38,63 \pm 1,60 | 32,51 \pm 0,63 | 38,76 \pm 1,37 | 32,25 \pm 0,63* |
| TNF- α , пг/мл | 345,50 \pm 23,60 | 271,22 \pm 16,34 | 337,72 \pm 26,81 | 233,98 \pm 11,72* |
| ІFN- γ , пг/мл | 261,00 \pm 6,66 | 212,19 \pm 5,06 | 264,12 \pm 5,78 | 177,94 \pm 4,82* |
| ІЛ-6, пг/мл | 129,17 \pm 2,27 | 94,37 \pm 4,23 | 113,42 \pm 3,03 | 41,28 \pm 1,82* |
| ІЛ-2, пг/мл | 112,80 \pm 1,77 | 136,56 \pm 7,68 | 111,74 \pm 1,86 | 168,20 \pm 6,29* |
| ІЛ-4, пг/мл | 10,77 \pm 0,26 | 11,78 \pm 0,95 | 10,69 \pm 0,34 | 14,28 \pm 0,78* |
| Колаген IV, нг/мл | 623,30 \pm 36,99 | 588,89 \pm 31,60 | 1008,75 \pm 50,82 | 849,67 \pm 69,87 |

Примітка: * – різниця між показниками до і після лікування статистично вірогідна ($p < 0,05$).

ІЛ-1 β є універсальним медіатором імунної системи і захисних запальних місцевих і системних реакцій [3]. Підвищений вміст цього інтерлейкіну до лікування свідчить про виражене пошкодження тканин печінки на фоні холестазу й активації її макрофагів. Наші результати співзвучні з даними А.В.Астахіна й ін.[1], які при вірусних і алкогольних гепатитах показали збільшення рівня TNF- α і пояснювали це тим, що його вміст знаходиться в прямій залежності від вираженості синдрому цитолізу та мезенхімального запалення. Високі рівні INF- γ при хронічних дифузних захворюваннях печінки корелюють із цитолітичним синдромом, незалежно від їхньої етіології [4]. Виходячи з цього, лікування зі включенням УДХК сприяло поліпшенню показників цього цитокінового ряду. Зменшення вмісту TNF- α , INF- γ і ІЛ-1 β свідчить про те, що негативний вплив прозапальних цитокінів послабився і можна було очікувати пригнічення активності клітин, які експресують ці інтерлейкіни.

У найбільшій мірі проявилось значне зниження вмісту ІЛ-6 (у хворих КГ – на 26,94%, $p>0,05$; ОГ – на 63,60%, $p<0,05$), який бере участь у фіброзувальних процесах, тому можна стверджувати позитивну дію урсофальку в ослабленні процесів фібротизування печінки.

Вміст протизапальних цитокінів у хворих КГ і ОГ збільшився, порівняно з таким до лікування: ІЛ-2 відповідно на 21,06% ($p>0,05$) і 50,53% ($p<0,05$); ІЛ-4 – на 9,38% ($p>0,05$) і 33,58% ($p<0,05$) (див. табл.1). ІЛ-2 та ІЛ-4 сприяють проліферації клону активованих В-клітин і зростання їх вмісту свідчить за покращення імунного статусу організму у хворих на ЦПХ. Водночас збільшився вміст ІЛ-4, який при цьому пригнічує синтез макрофагами токсичних супероксидних і нітрооксидних радикалів [6].

Використовуючи діагностичне значення колагену IV як індикатора фіброзу печінки ми встановили, що на момент ослаблення клінічних ознак, при включенні в схему лікування урсофальку вміст колагену IV у хворих (ОГ) зменшився на 14,77%, а у хворих КГ – на 5,52% (див. табл. 1). До цього часу залишається нез'ясованим, як хронічний холестаз індукує фіброз печінки і чи УДХК попереджає або перериває цей процес [10, 18]. Після проведеного дослідження ми стверджуємо, що УДХК усуває вплив жавчних кислот на гепатоцити. Ми підтримуємо думку про те, що у хворих на ЦПХ, як і при первинному біліарному цирозі, УДХК уповільняє розвиток фіброзу і позитивно впливає на показники цитолізу і холестазу, зменшує ступінь перидуктальної запальної реакції [19, 14, 13, 11].

Для оцінки кількісного і функціонального стану імунної системи хворих на ЦПХ до лікування і після лікування засобами базової терапії й урсофальком ми використали і оцінили низку показників (табл. 2). При аналізі Т-ланки імунітету результати дослідження показали, що кластер диференціації Т-лімфоцитів загальних (CD3+ клітини) до лікування у хворих на ЦПХ був зменшений, порівняно з практично здоровими особами – (71,48 \pm 2,81)%. При застосуванні засобів базової терапії у хворих КГ кількість CD3+ клітин збільшилася на 3,08% ($p>0,05$), а у хворих ОГ при використанні урсофальку – на 8,73% ($p>0,05$).

Показник кількості CD4+ клітин (кластер диференціації Т-хелперів) у хворих КГ зріс на 19,78% ($p>0,05$), порівняно з показником до лікування (див. табл. 2). У хворих ОГ цей показник став вищим, ніж при лікуванні засобами базової терапії, тобто збільшився на 28,11% ($p<0,05$). Такі зміни підтверджують більш ефективні процеси запуску і регуляції Т-клітиннозалежних реакцій у хворих ОГ.

Таблиця 2

Зміни лімфоцитарних субпопуляцій (%) у периферійній крові хворих на цироз печінки з синдромом холестазу при лікуванні засобами базової терапії й урсофальком, M \pm m

| Лімфоцитарні субпопуляції | Групи хворих | | | |
|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------------|-------------------|
| | КГ, базова терапія (n=50) | | ОГ, урсофальк (n=30) | |
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| CD3+ | 63,00 \pm 0,91 | 64,87 \pm 0,23 | 62,86 \pm 1,14 | 68,35 \pm 0,62 |
| CD4+ | 34,50 \pm 1,26 | 41,32 \pm 1,47 | 33,94 \pm 1,12 | 43,48 \pm 0,66* |
| CD8+ | 31,56 \pm 1,94 | 32,61 \pm 1,73 | 29,67 \pm 1,36 | 33,08 \pm 1,47 |
| CD4+/CD8+ | 1,07 \pm 0,03 | 1,13 \pm 0,05 | 1,14 \pm 0,13 | 1,33 \pm 0,17* |
| ІПО47+ HLA-DR+ | 8,00 \pm 0,41 | 9,06 \pm 0,45* | 8,06 \pm 0,24 | 10,77 \pm 0,48* |
| CD56+ | 23,50 \pm 0,87 | 18,00 \pm 0,71 | 12,89 \pm 0,76 | 15,84 \pm 0,25* |
| CD24+ | 12,50 \pm 0,50 | 13,75 \pm 0,34 | 12,31 \pm 0,24 | 14,37 \pm 1,43* |
| CD150+ІПО 3+ | 3,50 \pm 0,65 | 3,64 \pm 0,23 | 3,42 \pm 0,36 | 4,56 \pm 0,68* |
| CD95+ | 6,50 \pm 0,87 | 5,02 \pm 0,37 | 6,34 \pm 0,57 | 3,24 \pm 0,75* |

Примітка: * – різниця між показниками до і після лікування статистично вірогідна ($p<0,05$).

Рівень показників CD8+ клітин у хворих на ЦПХ виявив їх депресію до лікування (див. табл. 2). Лікування пацієнтів обох підгруп із застосуванням засобів базової терапії й урсофальку принесло позитивні зрушення в бік зростання кількості цих лімфоцитів. У хворих КГ вміст CD8+ клітин у крові збільшився лише на 3,32% ($p > 0,05$), тоді як у хворих ОГ – на 11,49% ($p > 0,05$).

Унаслідок збільшення кількості CD4+ лімфоцитів у більшій мірі, ніж CD8+ лімфоцитів, імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) у хворих КГ досяг $1,13 \pm 0,05$ (збільшення на 13,89%, $p > 0,05$), у хворих ОГ – $1,33 \pm 0,17$ (збільшення на 16,67%, $p < 0,05$). У другому випадку цей показник у більшій мірі наблизився до показника в практично здорових осіб – $1,41 \pm 0,48$.

Серед клітин кластеру диференціації активованих Т-лімфоцитів (IPO47+, HLA-DR+) також відбулися певні кількісні зміни, які виражались у збільшенні відсотка цих клітин у хворих КГ на 13,25% ($p < 0,05$), у хворих ОГ – на 33,62% ($p < 0,05$).

Кількість натуральних кілерів (CD56+) у хворих на ЦПХ на початок лікування була більшою, порівняно з практично здоровими особами – $(16,96 \pm 2,32)\%$. При лікуванні хворих на ЦПХ цей показник зменшився у хворих КГ на 23,40% ($p > 0,05$), у хворих ОГ на 33,70% ($p < 0,05$). Враховуючи той факт, що CD56+ клітини на своїй поверхні мають рецептори для цитокінів IL-2 та IL-15, ці результати узгоджуються зі встановленими нами і описаними вище змінами в рівні IL-2 – його відповідним зростанням у хворих обох груп.

У кластері диференціації В-лімфоцитів загальних ми спостерігали статистично невірогідне зменшення їх кількості, порівняно зі здоровими особами $(15,24 \pm 1,53)\%$ (див. табл. 2). У процесі лікування у хворих КГ підвищення становило 10,00% ($p > 0,05$). При застосуванні урсофальку у хворих ОГ кількість загальних В-лімфоцитів зросла на 16,73% ($p < 0,05$).

Водночас ми визначали кількість клітин кластеру диференціації В-лімфоцитів активованих (CD150+, IPO 3+) і встановили, що до лікування їх кількість зменшувалася (див. табл. 2), порівняно з показником у здорових $(5,18 \pm 0,67)\%$. У хворих КГ відбулося зростання в незначному ступені – на 4,00% ($p > 0,05$), ОГ – на 33,33% ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Фактор некроза опухолей-альфа при хронических гепатитах и циррозах печени / А.В. Астахин, Б.Н. Левитан, С.С. Афанасьев [и др.] // Гепатология. — 2004. — №1. — С. 44.
2. Буеверов А.О. Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 1. — С. 15—20.
3. Ковалева О.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // Medical practice. — 2001. — № 2. — С. 94—98.
4. Приймаги Л.С. γ -IFN и IL-10 у больных с острой и хронической формами гепатитов В и С / Л.С. Приймаги, В. Т. Тефанова, Т. Г. Талло // Мед. иммунология. — 2003. — Т. 5, № 3—4. — С. 439—440.
5. Теория и практика иммуноферментного анализа / А. М. Егоров, А. П. Осипов, Б. Б. Дзантиев [и др.] // — М.: Высшая школа, 1991. — 288 с.

У хворих на ЦПХ експресія CD95+(Fas/APO-1) на лімфоцитах периферійної крові зростала майже втричі, у здорових – $(2,18 \pm 0,22)\%$. У хворих КГ показник CD95+(Fas/APO-1) зменшився на 23,08% ($p > 0,05$, див. табл.2, у хворих ОГ – на 48,90% ($p < 0,05$).

Ми спостерігали значні зміни у вмісті імуноглобулінів у сироватці крові. Нами встановлено, що у хворих КГ до лікування вміст IgM збільшувався до $(2,25 \pm 0,11)$ г/л, у ОГ – до $(2,26 \pm 0,06)$ г/л, після лікування становив у відповідних групах $(2,04 \pm 0,08)$ г/л ($p > 0,05$) і $(1,84 \pm 0,12)$ г/л ($p < 0,05$). Вміст IgA – відповідно збільшувався до $(2,79 \pm 0,09)$ г/л ($p > 0,05$) і $(2,77 \pm 0,14)$ г/л ($p < 0,05$), після лікування зменшувався до $(2,66 \pm 0,21)$ г/л і $(2,72 \pm 0,19)$ г/л ($p < 0,05$). Рівень IgG мав позитивну динаміку збільшення і змінився від – $(12,08 \pm 0,65)$ г/л (КГ) і $(11,94 \pm 1,06)$ г/л (ОГ) відповідно до $(13,67 \pm 0,27)$ г/л ($p > 0,05$) і до $(14,07 \pm 0,12)$ г/л ($p < 0,05$).

Висновки. Вміст прозапальних цитокінів у хворих на ЦПХ при корекції урсофальком значно зменшився, порівняно зі станом до лікування, а протизапальних – збільшився. Ми встановили, що порушені при ЦПХ координаційні процеси між субпопуляціями лімфоцитів у периферійній крові хворих поліпшились у більшому ступені в основній групі при застосуванні урсофальку, порівняно з пацієнтами, в яких урсофальк не було залучено до лікування. Особливо виразним між результатами проведеної терапії базовими засобами й урсофальком було зростання вмісту CD4+ лімфоцитів хелперів, IPO47+ активованих Т-лімфоцитів, CD24+ загальних В-лімфоцитів, CD150+ активованих В-лімфоцитів. Водночас при включенні в схему лікування урсофальку в крові майже вдвічі зменшилася кількість апоптичних клітин [CD95+(Fas/APO-1)]. При лікуванні хворих на ЦПХ урсофальком у більшому ступені проявився імуномодуляторний ефект та пригнічення фіброзоутворення.

Перспективними будуть дослідження впливу УДХК на інші показники стану гепатобілярної системи з огляду на зниження ризику “пероксидації” при активації імунної системи і участі в регуляції нормального балансу про- і антиоксидантних процесів.

6. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4—7.
7. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol—induced cirrhosis and jaundice / G. Pelletier, D. Roulot, T. Davion [et al.] // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 887—892.
8. Bettini R. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl—toxic hepatopathy / R. Bettini, M. Gorini // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 153. — P. 305—307.
9. Effective hepatic amidation of ursodeoxycholic acid after infusion of ursodeoxycholic acid in rat / T. Schlenker, R. Raedsch, J. Plachky [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 22, №4. — P. 18.
10. Gatz M. Treatment of cholestatic liver diseases / M. Gatz, J. Pauch // *Med.Klin (Munich)*. — 2002. — Vol. 97, № 3. — P. 152—159.
11. Hepatoprotective dose—dependent effects of ursodeoxycholic acid in rats fed methionine—choline deficient diet / V. U. Buko, E. E. Naruta, I. A. Nikolaeva [et al.] // *Falk Symposium 150. Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology*. — Berlin, 2005. — P. 17.
12. Hofmann A. F. Bile science (cholanology) at the dawn of a new millenium: past progress and challenges for the future. Bile acids in hepatobiliary disease / A. F. Hofman. — Ed. by Northfield T. C. et al., Dordrecht, 2000. — P. 303—331.
13. Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of non—alcoholic steatohepatitis. Results of a randomized trial / K. D. Lindor, K. V. Kowdley, E. J. Heathcote // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 770—778.
14. Longterm effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis / A. Pares, L. Caballeria, J. Rodes [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 34. — P. 1432—1439.
15. Lukivskaya O.Y. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver / O. Y. Lukivskaya, A. A. Maskevich, V. U. Buko // — *Alcohol*. — 2001. — Vol. 25. — P. 99—105.
16. Mancini Y. Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodifusion / Y. Mancini, A. Carbonare, G. Heremans // *Immunochemistry*. — 1965. — №2. — P. 235—254.
17. Neuman M.G., Cameron R.G., Shear N.H. Effect of tauroursodeoxycholic and ursodeoxycholic acid on ethanol—induced cell injures in the human Hep2 cell line / M. G. Neuman, R.G. Cameron, N. H. Shear // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 555—563.
18. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Micu, L. Iliescu [et al.] // *Rom. J. Gastroenterol.* — 2005. — № 3. — P. 259—266.
19. Serum markers of liver fibrosis in patients with non—alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy / J. Holoman, J. Glasa, J. Kasar [et al.] // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 210—218.
20. Ursodeoxycholic acid therapy and lymphocytes apoptosis in alcohol liver disease patients with intrahepatic cholestasis / Virstyuk N., Neiko E., Orynychak M., Neiko V. // *Falk Symposium 150. Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology*. — Berlin, 2005. — P. 116.

SUMMARY

INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID THERAPY ON THE IMMUNE STATUS OF THE PATIENTS SUFFERING FROM CIRRHOSIS WITH CHOLESTATIC COMPONENT

Zakharash A.D., Deltsova O.I.

It has been carried out examination of the immune status of the 30 patients suffering from nonvirus cirrhosis with cholestatic component under influence of ursodeoxycholic acid. There are observed decreased level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ and increased level of anti-inflammatory cytokines – IL-2, IL-4. Mount of CD4+ – lymphocytes-helpers, IPO47+ -activated T-lymphocytes, CD24+ -common B-lymphocytes, CD150+ activated B-lymphocytes increased in comparison with patients under influence of basic therapy. Under influence of ursodeoxycholic acid count of apoptotic cells [CD95+(Fas/APO-1)] decreased significantly. Under influence of treatment of ursodeoxycholic acid of patients with cirrhosis immunomodulatory effect and oppression of liver fibrosis (level of collagen IV decreased) was more significantly than under influence of basic therapy.

Key words: cirrhosis of liver, cholestasis, immune status