

Особенности иммунного ответа и интерфероногенеза у больных хроническим гепатитом С и методы его коррекции

К.Л. СЕРВЕЦКИЙ, Е.В. НИКИТИН,
Е.М. УСЫЧЕНКО, Е.Н. УСЫЧЕНКО, Е.А. БУЙКО

г. Одесса

В представленной работе отражены вопросы изменения показателей клеточного иммунитета и интерферонового статуса у больных хроническим гепатитом С, а также методы их коррекции с использованием интерфероногена «Амиксин ИС».

Ключевые слова: хронический гепатит С, интерферон, амиксин ИС

В настоящее время установлено, что развитие хронического инфекционного процесса является следствием нарушений в нескольких компонентах иммунной системы [1, 2, 3].

Доказано, что Т-клеточный иммунитет и система интерферона играют ведущую роль в патогенезе хронических гепатитов вирусной этиологии [4, 5, 6].

Согласно мнения многих исследователей, система цитокинов и Т-клеточный иммунитет оказывают выраженное влияние на исходы гепатитов. Недостаточность функционирования этих систем способствует формированию хронических процессов в печени [7, 8].

Известно, что иммунный ответ определяется сложным комплексом межклеточных и межмолекулярных взаимодействий, которые происходят как в процессе представления антигена, так и при реализации иммунного ответа – эффекторных реакциях. Эффекторные клетки – Т-хелперы (CD4⁺-лимфоциты) – во многом определяют дальнейшую форму иммунного ответа: клеточную или гуморальную [9, 10].

В иммунопатогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции важнейшее место принадлежит нарушению баланса продукции T_H1 и T_H2 клетками регуляторных цитокинов: IL-10, IL-4, IL-6.

Изучение процессов межклеточных взаимодействий служит основой для разработки фармакологической модуляции функций иммунной системы. С этих позиций в последние годы уделяется большое внимание изучению и внедрению в практику нового класса иммунорегуляторных препаратов – индукторов ИФН. Установлено, что интерфероновый статус у больных ХГС характеризуется значительно сниженной способностью к продукции ИФН-α и ИФН-γ.

Методы коррекции интерфероногенеза до настоящего времени мало изучены. С этой целью в настоящей работе использован индуктор

эндогенного интерферона «Амиксин IC» как стимулятор интерфероногенеза, противовирусное и иммуномодулирующее средство. Воздействуя на Т-клетки, амиксин IC стимулирует в них синтез позднего интерферона с максимальной продукцией через 12–18 часов и вызывает синтез интерферонов I и II типов в Т-лимфоцитах, энтероцитах, гепатоцитах.

Цель работы. Целью исследования является изучение интерферонового статуса и субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных ХГС, которые получали комплексную терапию с использованием интерферогена «Амиксин IC».

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 64 больных хроническим гепатитом С с умеренно выраженной степенью активности патологического процесса в печени (активность АлАт).

Фенотипическую принадлежность лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител к дифференцирующим антигенам CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD19⁺. Определение показателей интерферонового статуса (титр общего интерферона, содержание α- и γ-фракции) исследовали на чувствительных культурах клеток, выращиваемых в матрасах.

Показатели иммунологического и интерферонового статуса сравнивали с соответствующими показателями у 30 здоровых людей.

В качестве индуктора интерфероногенеза был использован «Амиксин IC». На курс лечения, длящийся 4 недели, назначали амиксин IC внутрь по 0,125 в сутки два дня подряд в неделю. Перерыв между курсами составил 4 недели. Все больные получали антиоксиданты, гепатопротекторы, витаминные комплексы на протяжении 2 лет.

Обследование больных проводилось при обращении в гепатоцентре, после окончания 3, 6 и 9 курсов лечения амиксином IC на фоне базисной терапии.

Результаты и их обсуждение

При обращении в гепатологический центр, в клинической картине ХГС преобладали признаки астенического (100,0%) и диспепсического (85,1%) синдромов. Слабость – наиболее частая жалоба – наблюдалась у всех больных. У значительной части имела место повышенная утомляемость, у некоторых больных отмечалась потливость и кожный зуд. Желтуха наблюдалась редко (10,6%), была слабо выражена и непродолжительная. У большинства больных была выявлена гепатомегалия (94,7%), реже – спленомегалия (46,8%).

Эффективность проведенной терапии у больных ХГС оценивали на основании биохимического (нормализация АлАт под влиянием лечения) и вирусологического (исчезновение HCV RNA в результате лечения). У 68%

больных был достигнут полный ответ на лечение (сочетание биохимического и вирусологического ответа) по окончании 6 курсов лечения амиксином IC, а у 17,6% больных наблюдались обострения заболевания.

У больных, получивших 9 курсов лечения амиксином IC, наблюдался стойкий ответ на лечение (сохранение нормального уровня АлАт и отрицательного результата теста на HCV RNA) у 76,7%.

При изучении экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах у больных ХГС, получивших 3 курса лечения амиксином IC, отмечалось повышение экспрессии антигенов CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ в сравнении с показателями до начала лечения. При этом экспрессия CD4⁺ достоверно повышалась у 80% больных по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$). Экспрессия CD8⁺ имела тенденцию к снижению. Указанные показатели у больных ХГС, получивших 9 курсов амиксина IC, практически достигли показателей здоровых людей (таблица).

Таблица

**Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови
у больных с умеренно выраженной активностью ХГС
в зависимости от количества курсов амиксина IC (M±m)**

Показатель	Группы обследованных				
	до начала лечения	3 курса амиксина (n = 36)	6 курсов амиксина (n = 34)	9 курсов амиксина (n = 30)	Здоровые люди (n = 30)
лимфоциты, %	25,82±1,46	25,6±1,02	29,5±0,98 ⁺	42,6±0,99 ⁺	25,0±1,04
CD3 ⁺ , %	38,60±2,42 ⁺	58,05±2,02 ^{*+}	55,47±2,04 ^{*+}	65,19±1,98 [*]	67,50±1,92
CD4 ⁺ , %	20,60±1,40 ⁺	51,90±1,54 ^{*+}	48,10±1,62 ^{*+}	53,0±1,58 [*]	41,20±1,60
CD ⁺ / CD8 ⁺	0,72±0,01 ⁺	1,89±0,16 ⁺	1,65±0,17 ⁺	1,68±0,13	1,39±0,07
CD16 ⁺ , %	4,90±0,78 ⁺	20,30±0,90 ^{*+}	20,46±1,02 ^{*+}	13,79±0,92 [*]	16,5±0,88

Примечание:

1) * $P < 0,05$ разница достоверна в сравнении с показателями до начала лечения;

2) ⁺ $P < 0,05$ разница достоверна в сравнении с показателями у здоровых людей.

Установлено, что цитотоксическая активность НК-клеток находилась в определенной зависимости от количества проведенных курсов лечения амиксином IC. Цитотоксическая активность НК – клеток была выше у больных, которые получили 6 и 9 курсов амиксина IC, чем у больных, которые получили 3 курса лечения препаратом, и составила соответственно 42,6±18,9%, 44,7±12,2%, и 46,3±8,3%.

При первичном обращении показатели интерферонового статуса были низкими. У больных, в дальнейшем получивших 3 курса амиксина, титр

общего интерферона составил $3,78 \pm 1,36$ МЕ/мл, содержание ИФН α $3,67 \pm 1,26$ МЕ/мл, ИФН γ – $0,56 \pm 0,55$ МЕ/мл. У больных, в дальнейшем получивших 6 курсов амиксина, титр общего интерферона составил $3,29 \pm 2,05$ МЕ/мл, содержание ИФН α $2,12 \pm 1,88$ МЕ/мл, ИФН γ – $1,41 \pm 1,14$ МЕ/мл. У больных, в дальнейшем оплучивших 9 курсов амиксина, титр общего интерферона составил $2,80 \pm 1,26$ МЕ/мл, содержание ИФН α $2,00 \pm 0,90$ МЕ/мл, ИФН γ – $1,20 \pm 0,85$ МЕ/мл (рис. 1).

По окончании 3 курсов лечения амиксином у больных титр общего интерферона составил $94,78 \pm 25,47$ МЕ/мл, содержание ИФН α $22,44 \pm 9,16$ МЕ/мл, ИФН γ – $74,44 \pm 23,89$ МЕ/мл. По окончании 6 курсов лечения амиксином у больных титр общего интерферона составил $84,77 \pm 22,68$ МЕ/мл, содержание ИФН α $65,41 \pm 20,22$ МЕ/мл, ИФН γ – $19,29 \pm 10,88$ МЕ/мл. По окончании 9 курсов лечения амиксином у больных титр общего интерферона составил $6,27 \pm 4,26$ МЕ/мл, содержание ИФН α $5,60 \pm 4,09$ МЕ/мл, ИФН γ – $1,33 \pm 1,02$ МЕ/мл.

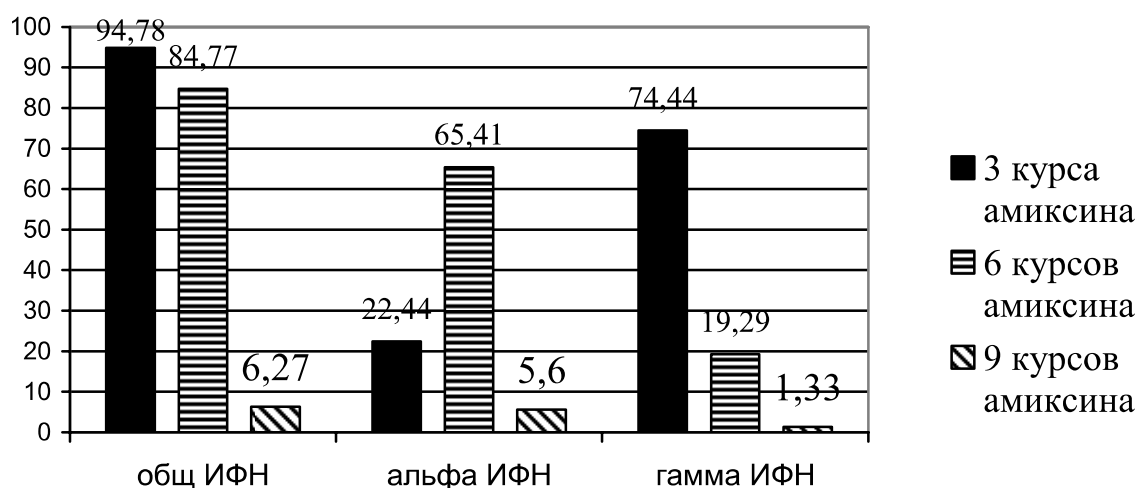


Рис. 1. Показатели интерферонового статуса у больных ХГС в зависимости от количества курсов лечения амиксином.

Выводы

1. Положительная динамика клинико-лабораторных и вирусологических показателей у больных ХГС, получавших амиксин, сопровождается повышением экспрессии антигенов CD3+, CD4+, CD16+.

2. Под влиянием амиксина показатели интерферонового статуса в начале лечения значительно повышаются в начале за счет γ -фракции, затем – α -фракции, и снижаются практически до нормальных цифр при длительном использовании препарата.

3. Эффективность терапии амиксином у больных ХГС повышается при продолжительном курсе лечения (6–9 курсов).

Литература

1. Сепиашвили Р.И. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова, Е.В. Кабанова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2006. – № 7. – С. 109–116.
2. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2003. – 192 с.
3. Собчак Д.М. Оценка показателей реактивности иммунной системы у больных хроническим гепатитом С / Д.М. Собчак, О.В. Корочкина // Тер. архив. – 2008. – № 2. – С. 61–66.
4. Масалова О.В. Изменение показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С различной тяжести. / О.В. Масалова, А.Г. Абдулмеджидова, К.В. Моргунов [и др.] // Вопр. вирусол. – 2003. – № 3. – С. 15–17.
5. Наследникова И.О. Дизрегуляция клеточного звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите. / И.О. Наследникова, Н.В. Рязанцева, Е.В. Белобородова [и др.] // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – № 1 (4). – С. 59–63.
6. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16–21.
7. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77–79.
8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
9. Логинов А.С. Интерлейкины при хроническом вирусном гепатите / А.С. Логинов, Т.М. Царегородцева, М.М. Зотина [и др.] // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 17–20.
10. Brady M.T. Hepatitis C virus non-structural protein 4 suppresses Th1 responses by stimulating IL-10 production from monocytes / M.T. Brady, A.J. MacDonald, A.G. Rowan [et al.]. // Eur. J. Immunol. – 2003. – № 33 (12). – P. 3448–3457.

Особливості імунної відповіді та інтерферогенезу у хворих хронічним гепатитом С і методи її корекції

**К.Л. СЕРВЕЦЬКИЙ, Є.В. НІКІТІН,
Є.М. УСИЧЕНКО, Є.Н. УСИЧЕНКО, Є.А. БУЙКО**

В даній роботі наведені дані про зміни показників клітинного імунітету та інтерферонового статусу у хворих на хронічний гепатит С, а також методи його корекції з використанням інтерферогену «Аміксин ІС».

Ключові слова: хронічний гепатит С, інтерферон, аміксин ІС

Habits of immune response and interferogenesis in the patients with chronic hepatitis C and methods of its correction

**K.L. SERVETSKIY, E.V. NIKITIN,
E.M. USYCHENKO, E.N. USYCHENKO, E.A. BUYKO**

Resume: In the given paper pertaining to the questions of the changing of cell immunity and interferon status in the patients with chronic hepatitis C and methods of correction with interferogen «Amixin IC».

Key words: chronic hepatitis C, interferon, amixin IC