

Розроблено та апробовано програму психофізичної гімнастики, розраховану на 34,5 год протягом 24 днів в умовах санаторно-курортного лікування. Програма передбачає щоденні заняття, з яких хворі на ІХС протягом тижня одержують тригодинну програму теоретичних знань по психофізичній саморегуляції, двогодинну програму освоєння практичних навичок психофізичної саморегуляції, півторагодинну програму емоційно-стресових тренувань, на яких у міру засвоєння психофізичної саморегуляції, створюються екстремальні ситуації в спортивно-ігровій формі. Результати комплексного обстеження хворих на ІХС свідчать, що використання в реабілітаційній програмі психофізичної гімнастики дозволило поліпшити психологічний статус і активність у соціальному середовищі, що позитивно позначається на загальному результаті реабілітації.

Ключові слова: психофізична гімнастика, санаторно-курортна реабілітація, ішемічна хвороба серця.

It is developed and approved a program of psychophysical gymnastics which is counted on 34,5 hours during 24 days in the conditions of sanatoria medical treatment. The program foresees daily employments from which patients with ischemic heart disease during a week get a three-hour program of theoretical knowledge on psychophysical self-regulation; a two-hour program of mastering of practical skills of psychophysical self-regulation; one and a half-hour program of the emotional-stress trainings on which as far as mastering of psychophysical self-regulation extreme situations in a sporting-playing form are created. The results of complex inspection of patients with ischemic heart disease testify that the use in the rehabilitation program of psychophysical gymnastics allowed improving psychological status and activity in a social environment, which is positively reflected on the general result of rehabilitation.

Key words: psychophysical gymnastics, sanatoria rehabilitation, ischemic heart disease.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, *д-р мед. наук*, К. Л. Сервецький, *д-р мед. наук*, К. М. Усиченко, Л. М. Величко, *канд. мед. наук*, О. В. Богданова, Г. Л. Роганкова, *канд. мед. наук*

ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИН РЕЦЕПТОРАМИ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський державний медичний університет

Порушення функціональної активності імунної системи, ступінь її дисбалансу відіграють важливу роль у розвитку та перебігу хронічних гепатитів.

Напрямки розвитку імунної відповіді значною мірою залежать від комплексу міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій у процесі презентації антигену [1; 2]. При цьому міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи — цитокінами. Різні напрямки дії медіаторів, які продукуються Th1- та Th2-клітинами, забезпечують рівновагу функції цих клітин. Порушення їх функції призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імуннопатологічних реакцій [3; 4].

Цитокіни діють у мембрано-асоційованій або у дифузійній формі, зв'язуючись зі специфічними рецепторами клітин-продуцентів чи на інших клітинах. Клітина розглядається не як мішень, а як медіатор дії цитокінів [5].

Встановлено, що найважливішою складовою комплексу міжклітинних взаємодій є природна цитотоксичність. Ефектори системи цитотоксичності (НК-клітини) опосередковують цілий ряд нетоксичних регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одним із основних джерел інтерферону [6].

Хронізація інфекційного процесу при вірусному гепатиті С пов'язана з тим, що вірус гепатиту С не індукує

виразних імуннопатологічних реакцій, блокує хелперну і цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, а також здатний стимулювати пептиди, які є функціональними антагоністами Т-лімфоцитів [7]. Можливості цілеспрямованого впливу на ці процеси обмежені недостатнім знанням механізмів їх порушень, що утруднює розробку ефективних методів терапії.

Сьогодні у запропонованих стандартах терапії широко пропагуються інтерферони. Пошук нових препаратів для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) відбувається у кількох напрямках. Альтернативою цим методам може бути терапія індукторами ендогенного інтерферону — інтерферонагенами [8; 9].

У роботах деяких дослідників доведено, що вітчизняний інтерферонген аміксин має імуностимулювальну дію на Т-систему імунітету, активуючи цитотоксичні та НК-клітини, нормалізує імунорегуляторний індекс, стимулює гуморальну імунну відповідь, припиняє репродукцію вірусів [10; 11].

Отже, вивчення ефективності використання інтерферонгенів у комплексній терапії хворих на ХГС є актуальним з клінічної і теоретичної точок зору: розробка оптимальних схем лікування на основі вивчення закономірностей і можливої регуляції процесів міжклітинної взаємодії.

Метою роботи було вивчення показників клітинного імунітету та рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на ХГС, які отримували комплексну терапію з використанням інтерферонгену аміксин.

Під спостереженням перебувало 100 хворих з активним і в'ялим перебігом ХГС, віком від 16 до 67 років, із них чоловіків — 67, жінок — 33. Також було обстежено 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Хворі отримували вітчизняний індуктор ендогенного інтерферону аміксин. Препарат призначали по 0,125 г підряд двічі на тиждень протягом 4–5 тиж на курс на фоні базисної терапії. Повторні курси лікування проводилися з інтервалом в 1 міс.

Обстежені хворі були поділені на 3 групи: 1-ша — хворі на ХГС, які отримали на фоні базисної терапії 3 курси аміксину; 2-га — хворі на ХГС, які отримали 6 курсів аміксину; 3-тя — хворі на ХГС, які отримали 9 курсів аміксину.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовувалися біохімічні тести (вміст білірубину, активність АЛАТ, АсАТ та ін.), серологічні методи (аНСV IgM та IgG), визначення RNA

НСV та його сероваріанта, специфічних вірусних білків (аНСcor, NS₃, NS₄, NS₅).

Для імунологічних досліджень використовували венозну кров, яку збирали при пункції ліктьової вени та вміщували в пробірку з розчином гепарину. Виділення лімфоцитів проводили на градієнті щільності фіколверографіну. Фенотипічну належність лімфоцитів визначали методом з використанням імуного комплексу пероксидаза — антипероксидаза за допомогою моноклональних антитіл до диференціюючих антигенів CD3+, CD4+, CD16+, CD19+. Підрахування клітин, експресуючих той чи інший антиген, проводили на світловому мікроскопі. Вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові визначали методом односпрямованої радіальної імунодифузії в агарі (метод Манчіні).

Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження, оснований на тому, що субпопуляція «активних» Т-лімфоцитів є найбільш лабільною в функціональному відношенні. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, навантажених автоантигенами або препаратом, відбувається зміна їхньої здатності зв'язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барана. Ступінь зниження кількості активних Е-РОК, які можуть реагувати з еритроцитами барана (інверсія рецепції до цього антигену), дозволяє виявити ступінь зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів [12].

Облік результатів проводили з визначенням індексу зсуву (ІЗ) за формулою:

$$ІЗ = \frac{(\text{актив. СДпреп.} - \text{актив. СДконтр.})}{\text{актив. СДконтр.}}$$

Використання індексу зсуву дозволяє виключити вплив висхідного функціонального стану імунокомпетентних клі-

тин у групах хворих із різним рівнем імунореактивності.

Визначення цитотоксичної активності НК-клітин проводили за методикою Kristensen (1979).

Для статистичної обробки результатів досліджень було використано стандартні пакети програм "Stat-Soft Statistica 6.0".

Вивчення зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей та у групах досліджень довело, що даний показник у здорових людей становив (3,5±1,20) %, у хворих на ХГС після закінченні курсів лікування відповідно: 1-ша група — (3,75±1,48) %, 2-га і 3-тя група — (11,55±0,84) % і (17,5±1,56) %. Встановлено, що рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС у 2-й і 3-й групах був вірогідно вищим, ніж у здорових людей (P<0,05).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так, у 36 хворих рівень зв'язування препарату був низьким (від 2 до 8 %), у 34 хворих — виразним (10–14 %), у 30 хворих — високий рівень інверсії (16 % і більше).

Встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (рис. 1). У хворих, які отримали 6 і 9 курсів лікування, цей показник був вірогідно вищим, ніж у тих, які отримали 3 курси лікування аміксином (P<0,05).

Із рис. 1 видно, що зміни рецепції «активних» Т-клітин до аміксину в тесті навантаження свідчать про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ХГС.

Результати імунологічного обстеження хворих на ХГС залежно від проведених курсів лікування аміксином подано в таблиці.

Вони свідчать, що існує взаємозв'язок імунологічних

Імунологічні показники у хворих на ХГС залежно від кількості курсів аміксину, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених			
	1-ша, n=36	2-га, n=34	3-тя, n=30	Здорові особи, n=30
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,47 \pm 0,20$	$4,76 \pm 0,23$	$5,78 \pm 0,22$	$5,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$25,60 \pm 1,02$	$29,50 \pm 0,98$	$42,60 \pm 0,99$	$25,00 \pm 1,04$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,48 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,18$
Т-лімфоцити, (CD3+), %	$58,05 \pm 2,02^*$	$55,47 \pm 2,04^*$	$65,19 \pm 1,98^*$	$67,50 \pm 1,92$
Т-хелпери, (CD4+), %	$51,90 \pm 1,54$	$48,10 \pm 1,62$	$53,00 \pm 1,58$	$41,20 \pm 1,60$
Т-супресори, (CD8+), %	$27,50 \pm 1,46$	$29,13 \pm 1,42$	$31,46 \pm 1,65$	$29,60 \pm 1,70$
CD4+/CD8+	$1,89 \pm 0,16^*$	$1,65 \pm 0,17^*$	$1,68 \pm 0,13^*$	$1,39 \pm 0,07$
(CD16+), %	$20,30 \pm 0,90^*$	$20,46 \pm 1,02^*$	$13,79 \pm 0,92^*$	$16,50 \pm 0,88$
В-лімфоцити, (CD19+), %	$26,20 \pm 0,78^*$	$37,00 \pm 1,24^*$	$30,60 \pm 1,13^*$	$16,3 \pm 1,2$
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	$39,30 \pm 1,06^*$	$44,90 \pm 1,43^*$	$59,20 \pm 1,50^*$	$63,00 \pm 1,53$
Цитотоксична активність НК-клітин, %	$42,06 \pm 1,46$	$44,70 \pm 1,24$	$46,30 \pm 1,80$	$45,00 \pm 1,50$
IgG, г/л	$10,30 \pm 0,36$	$13,20 \pm 0,44$	$16,00 \pm 0,32$	$8,76 \pm 0,40$
IgM, г/л	$1,47 \pm 0,16^*$	$1,21 \pm 0,38^*$	$1,03 \pm 0,30^*$	$1,18 \pm 0,35$
IgA, г/л	$1,95 \pm 0,18$	$2,00 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,40$	$2,3 \pm 0,2$

Примітка. * — $P_{1-4}, P_{2-4}, P_{3-4} < 0,05$.

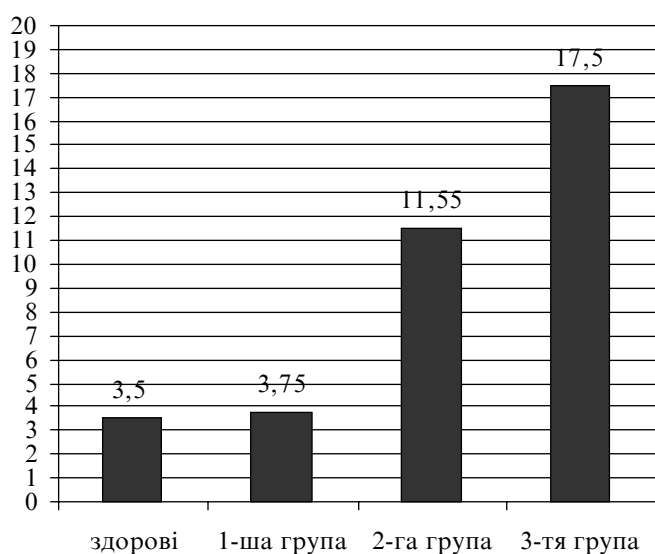


Рис. 1. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів залежно від кількості проведених курсів лікування

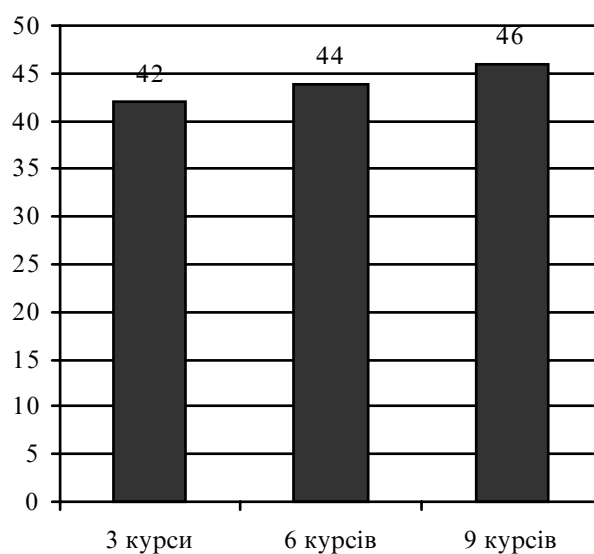


Рис. 2. Рівень цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС при різній кількості проведених курсів лікування аміксином

показників та кількості курсів лікування аміксином.

У хворих із виразним (10–14 %) і високим (16 % і більше) рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів відмічалось підвищення активності Т-хелперів, тенденція до нормалізації Т-супресорів, підвищення імунорегуляторного індексу.

Виявлено взаємозв'язок між зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів і цитотоксичною активністю НК-клітин. Цитотоксична активність НК-клітин була вище у хворих, які отримали 6 і 9 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування (рис. 2). При цьому у хворих, які отримали 9 курсів лікуван-

ня препаратом, показники цитотоксичної активності НК-клітин досягали меж норми. Найвища рецепторна чутливість Т-лімфоцитів була у хворих на ХГС із низькими показниками цитотоксичної активності НК-клітин.

Вміст IgM залишався підвищеним у хворих, які отримали 3–6 курсів лікування амікси-

ном. У хворих, які отримали 9 курсів, відмічена тенденція до зниження IgM. На фоні тривалого зниження запального процесу в печінці й переходу активного процесу в латентний перебіг це «клінічне одужання» супроводжувалося зменшенням концентрації IgA. Концентрація IgG значно зростала до закінчення 9-го курсу лікування аміксином.

У хворих 2-ї та 3-ї груп спостерігалось виразне збільшення латентного періоду захворювання. За період спостереження в 2–3 рази зменшилася кількість загострень ХГС. Активність АЛАТ, АсАТ у 1/3 хворих наближалася до нормальних показників, а у 2/3 хворих була нормальною.

Отже, при тривалому лікуванні аміксином у хворих на ХГС відмічалася позитивна динаміка клінічних, імунологічних і біохімічних показників. Виявлено пряму залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості курсів лікування, а також нормалізуючий вплив на цитотоксичну активність НК-клітин. У результаті тривалого лікування хворих на ХГС аміксином відмічалось підвищення концентрації IgG. При цьому концентрація IgA зменшувалася, що обумовлено зниженням репродукції вірусу гепатиту С.

Висновки

1. У хворих на ХГС рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів підвищується при зростанні кількості проведених курсів терапії.

2. Показники цитотоксичної активності НК-клітин нормалізуються при більш тривалому курсовому лікуванні аміксином.

3. Інтерфероноген аміксин позитивно впливає на дисбаланс імунологічних показників: сприяє підвищенню кількості Т-хелперів, нормалізації імунорегуляторного індексу.

4. Призначення хворим на ХГС аміксину в комплексній терапії протягом 2 років у 60 % хворих сприяло значному покращанню якості життя та тривалому «клінічному одужанню».

ЛІТЕРАТУРА

1. Сетишвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. — М.: Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.

2. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.

3. Сетишвили Р. И. Физиология иммунной системы // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 7-22.

4. Иммунодиагностика ТН₁-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Чернусов, Б. В. Пинегин // Там же. — С. 17-18.

5. Борисова Т. К. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены // Успехи современной биологии. — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 608-619.

6. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

7. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса, 2001. — 192 с.

8. Чекнев С. Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 27-31.

9. Андрейчин М. А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Международный мед. журнал. — 2002. — № 1-2. — С. 183-187.

10. Андронаті С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журнал АМН Украины. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

11. Использование интерферонов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии / Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Т. В. Чабан и др. // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 117.

12. Дегтяренко Т. В., Макулькін Р. Ф. Біогенні стимулятори та імунореактивність: В 2-х т. Т. 2. Імунорегуляція біорегуляторами. — Одеса: Маяк, 1997. — 196 с.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервєцький, К. М. Усиченко, Л. М. Величко, О. В. Богданова, Г. Л. Роганкова

ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИН РЕЦЕПТОРАМИ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Було проведено вивчення показників клітинного імунітету у 100 хворих на ХГС. Рівень зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів був більш виразним у хворих на ХГС, які отримали тривале лікування аміксином. Відмічена позитивна динаміка клінічних та імунологічних показників у хворих на ХГС, які отримали 6–9 курсів лікування.

Ключові слова: клітинний імунітет, рецептори Т-лімфоцитів, ХГС, інтерфероногени.

UDC 616.36-002.2-08:612.017

Ye. V. Nikitin, K. L. Servetsky, K. M. Usychenko, L. M. Velichko, O. V. Bogdanova, G. L. Rogankova

THE BINDING OF INTERFERONOGENE AMIXIN BY T-LYMPHOCYTES RECEPTORS AND ITS INFLUENCE ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C

The study of the cell immunity test has been carried out in 100 patients with CHC. The level of preparation binding by T-lymphocytes receptors was more marked in the patients with CHC who had obtained prolonged treatment by amixin. The positive dynamics of clinical and immunological tests in the patients with CHC was found in 6-9 treatment courses.

Key words: cell immunity, T-lymphocytes receptors, CHC, interferonogene.