

УДК 616.36-002.2-08:612.017:6153075

Є. В. Нікітін, *д-р мед. наук, проф.*,

К. Л. Сервецький, *д-р мед. наук, проф.*,

К. М. Усиченко, *канд. мед. наук,*

О. О. Буйко, *канд. мед. наук, доц.*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Вступ

При хронічному гепатиті С (ХГС) до розвитку функціональних порушень клітин імунної системи залучаються різноманітні механізми, взаємозв'язок яких вивчений недостатньо. Визначення найбільш прогностично значущих показників імунної системи й інтерфероногенезу створює патогенетичну основу для удосконалення схем лікування інтерфероногенами.

Субпопуляція нормальних кілерів (НК-клітини) є найважливішим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у противірусному захисті [1]. Ефекторні функції НК-клітин — це цитотоксичність (відносно клітин-мішеней) і продукція цитокінів (γ -ІФН, ФНП, ІЛ-5, ІЛ-8). НК-клітини опосередковують цілу низку регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одними з основних джерел інтерферону [2–4]. Ці клітини беруть активну участь практично в усіх реакціях імунної системи — у регуляції процесів проліферації, диференціюван-

ня, у лізисі бактерій та внутрішньоклітинних паразитів. До факторів, що активують діяльність НК-клітин, належить більшість цитокінів. З другого боку, активовані натуральні кілери також починають синтезувати велике число цитокінів, впливаючи на ці індуктори. Важлива роль відводиться НК-клітинам у супресії або активації В-лімфоцитів, індукції супресорної активності Т-лімфоцитів [5; 6].

Центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12, що продукується макрофагами й дендритними клітинами, та γ -ІФН, що продукується в основному НК-клітинами, CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитами [7].

Порушення балансу продукції цитокінів Тх1 і Тх2 клітинами може відігравати, на нашу думку, важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [8].

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 160 хворих на ХГС (із слабким і помірним ступенем активності патологічного проце-

су). Обстежили 84 чоловіки і 76 жінок у віці від 18 до 65 років, які перебували під диспансерним наглядом у гепатологічному центрі Одеської міської клінічної інфекційної лікарні. Для порівняння клінічних проявів, біохімічних показників і серологічних маркерів було створено контрольну групу, до якої включено 60 хворих на ХГС, що одержували тільки базисну терапію.

Діагноз ХГС і ступінь його активності встановлювали згідно з сучасною міжнародною класифікацією хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994). У всіх хворих досліджували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, концентрацію загального білірубіну у сироватці крові та його фракцій, активність АЛТ, концентрацію загального білка та його фракцій, протромбіновий індекс, лужну фосфатазу, тимолову пробу.

Ступінь активності та виразність патологічного процесу встановлювали за наявності астеновегетативних і диспептичних проявів, на підставі показників рівня підвищення актив-

ності АлАТ, значень тимолової проби, даних ультразвукового дослідження. Слабо виражена активність процесу встановлена у 66 (41,25 %) хворих, у яких активність АлАТ підвищувалася не більше ніж удвічі. У 94 (58,75 %) хворих активність АлАТ зростала в 2–5 разів; цих хворих було зараховано до групи з помірно вираженою активністю процесу.

Для підтвердження діагнозу визначали специфічні серологічні маркери HCV (aHCV загальні, aHCV-IgM, aHCV-IgG, aNS3, aNS4, aNS5) методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Діа-ПрофМед». Виявлення разом із маркерами гепатиту С маркерів гепатиту В, D, А було критерієм виключення хворого з дослідження. У 111 (69,38 %) хворих проводилося визначення RNA VHC і генотипу HCV напівкількісним методом у полімеразній ланцюговій реакції.

Обстеження виконували при звертанні хворих до гепатоцентру, через 3 міс. від початку лікування, через 6 міс., після закінчення курсу терапії.

Усі обстежені хворі були розподілені на 2 групи:

— основна група: 100 хворих, серед яких 36 були зі слабкою активністю процесу, що одержали 3 курси аміксину на фоні базисної терапії; 34 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 6 курсів аміксину на фоні базисної терапії; 30 хворих із помірною активністю процесу, що одержали 9 курсів аміксину на фоні базисної терапії;

— контрольна група: 60 хворих, що одержували тільки базисну терапію (30 хворих із слабкою активністю процесу та 30 — із помірною).

Як етіотропну терапію використовували індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин ІС» [9]. На курс лікування, що тривав 5 тиж., призначали аміксин по 0,125 г на добу два дні поспіль на тиждень. Перерва між курсами — 1 міс.

Ефективність проведеної терапії у хворих на HCV-інфекцію оцінювали на підставі досягнення біохімічної (нормалізація рівня АлАТ) та вірусологічної (зникнення з сироватки пацієнта HCV RNA) ремісії відповідно до рекомендації Європейської групи по вивченню печінки (Eurohep, 1996).

Спеціальні методи дослідження включали визначення показників імунного статусу за допомогою моноклональних антитіл із використанням імунного комплексу пероксидаза — антипероксидаза; вмісту імуноглобулінів класів А, М, G; фагоцитарної активності нейтрофілів; тесту навантаження для оцінки рецепторної чутливості Т-лімфоцитів до аміксину; цитотоксичної активності натуральних кілерів мікроскопічним методом; показників інтерферонового статусу.

Одержані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані показники імунного статусу у хворих на ХГС зі слабкою та помірною активністю патологічного процесу до початку лікування свідчили про пригнічення цитотоксичної активності НК-клітин у всіх спів-

відношеннях ефектор : мішень. Показники індексу цитотоксичності у хворих із помірною активністю процесу були нижчими за показники у хворих зі слабкою активністю процесу.

Для вивчення впливу аміксину на цитотоксичну активність НК-клітин обстежено 60 хворих на ХГС із помірною активністю патологічного процесу. Із них 30 хворих контрольної групи отримували тільки базисну терапію, 30 хворих — аміксин. Цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на ХГС визначали через 3 міс. від початку лікування (після закінчення початкового курсу аміксину), через 6 міс. (після закінчення 3 курсів препарату). Як контроль використовували показники цитотоксичної активності НК-клітин у здорових осіб. Отримані дані цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС залежно від методу лікування подаються в таблиці.

Дані таблиці свідчать про те, що у обстежених хворих на ХГС із помірною активністю процесу, які отримували початковий курс аміксину (через 3 міс. від початку лікування), відзначалося підвищення активності НК-клітин у високих співвідношеннях ефектор : мішень (100 : 1; 50 : 1). Рівень активності варіював при цьому в діапазоні 8–20 %. Різниця між показниками

Таблиця

Показники цитотоксичної активності НК-клітин у хворих із помірною активністю хронічного гепатиту С залежно від методу лікування, $M \pm m$

Термін обстеження	Співвідношення ефектор : мішень		
	100 : 1	50 : 1	10 : 1
До початку лікування	29,6±2,0	31,0±1,8	18,0±2,1
Через 3 місяці			
Контрольна група, n=30	30,4±1,5	34,2±1,6	16,4±2,0
Основна група, n=30	41,60±1,82*	39,20±1,88*	24,4±1,6
Через 6 місяців			
Контрольна група, n=30	33,2±1,4	34,00±1,72	18,80±1,72
Основна група, n=30	42,6±0,9*	41,2±1,2*	26,40±1,92*
Здорові особи, n=30	45,00±0,84	40,53±0,90	20,70±0,92

Примітка. * — різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

індексу цитотоксичності порівняно з показниками до початку лікування статистично вірогідна ($P < 0,05$). У хворих на ХГС, які отримали 3 курси аміксину (через 6 міс. від початку лікування), активність НК-клітин наблизилася до меж норми. У групі хворих на ХГС, які отримували тільки базисну терапію, суттєвих змін цитотоксичної активності НК-клітин у динаміці хвороби не спостерігалось.

Слід зазначити, що у хворих на ХГС, які отримували аміксин, відзначалися індивідуальні коливання процента приросту індексу цитотоксичності порівняно з показниками до початку лікування (від 8 до 20 %). Значне підвищення індексу цитотоксичності (14–20 %) зареєстровано у хворих на ХГС із вкрай низькими його показниками до початку лікування.

Таким чином, результати вивчення цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС залежно від методу лікування свідчать про те, що аміксин стимулює цитотоксичну активність НК-клітин. Ступінь стимуляції перебував у оберненій залежності від початкового рівня активності НК-клітин.

Показники ІФН-статусу визначалися в динаміці хвороби: до початку лікування, через 3 міс. від початку лікування, через 6 міс. (після проведення 3 курсів лікування аміксином). Крім того, вивчали ІФН-статус у хворих на ХГС із помірною активністю процесу залежно від кількості курсів лікування аміксином (3, 6 і 9 курсів аміксину).

Активність ІФН була виражена в міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл), результати титрування проб ІФН обробляли методом визначення середнього геометричного титру. Виявлено, що ІФН-статус у здорових осіб характеризувався низьким вмістом сироваткового ІФН — $(3,60 \pm 0,44)$ МО/мл. Як

видно на рис. 1, показники ІФН-статусу змінювалися залежно від методу лікування. У процесі лікування аміксином спостерігалось вірогідне підвищення рівня γ -ІФН й α -ІФН порівняно з показниками до початку лікування ($P < 0,05$).

У хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, титр сироваткового ІФН також залишився практично в межах нормальних цифр — $(5,87 \pm 4,52)$ МО/мл.

Через 3 міс. у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН збільшився: у 12 (80 %) хворих ІФН визначався у титрах від 32 до 128 МО/мл (середній геометричний титр — $(65,33 \pm 25,09)$ МО/мл), у 3 (20 %) хворих титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ -фракції ІФН — $(56,00 \pm 22,07)$ МО/мл — над α -ІФН — $(10,13 \pm 5,40)$ МО/мл. Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 3 міс. у хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримували аміксин, титр сироваткового ІФН також збільшився: у 14 (93,3 %) хворих ІФН визначався у титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр — $(93,3 \pm 31,7)$ МО/мл), тільки у 1 хворого титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ -ІФН — $(77,6 \pm 25,9)$ МО/мл — над α -ІФН — $(15,73 \pm 17,01)$ МО/мл. Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Через 6 міс. від початку лікування досліджували ІФН-статус у всіх хворих (рис. 2.).

У хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу, що отри-

мували тільки базисну терапію, показники ІФН-статусу практично не змінилися. У тих хворих на ХГС з помірною активністю процесу, що отримували тільки базисну терапію, ІФН-статус також залишився практично незмінним.

Після 3 курсів аміксину у хворих на ХГС зі слабкою активністю процесу було відмічене виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 31 (86,1 %) хворого ІФН визначався у титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $(94,78 \pm 25,47)$ МО/мл), у 3 хворих титр практично не змінився. Спостерігалось переважання γ -ІФН $(74,44 \pm 23,24)$ МО/мл над α -ІФН — $(22,44 \pm 9,16)$ МО/мл. Різниця показників статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками здорових осіб ($P < 0,05$).

У 30 хворих на ХГС із помірною активністю процесу, що отримали на цей час 3 курси аміксину, також відмічалось виразне збільшення титру сироваткового ІФН: у 26 (86,7 %) хворих ІФН визначався в титрах від 32 до 256 МО/мл (середній геометричний титр $(104,00 \pm 26,37)$ МО/мл); тільки у 2 хворих титр сироваткового ІФН залишився практично в межах норми. Спостерігалось переважання γ -фракції $(93,47 \pm 27,66)$ МО/мл над α -фракцією $(11,33 \pm 7,23)$ МО/мл). Різниця між показниками статистично вірогідна порівняно з даними до початку лікування та з показниками у здорових осіб ($P < 0,05$).

Висновки

1. Застосування аміксину у хворих на ХГС сприяло зменшенню дисбалансу імунної системи порівняно з групою пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію. При цьому активувалася клітинна ланка імунітету (підвищення рівнів $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ -лімфоцитів, іму-

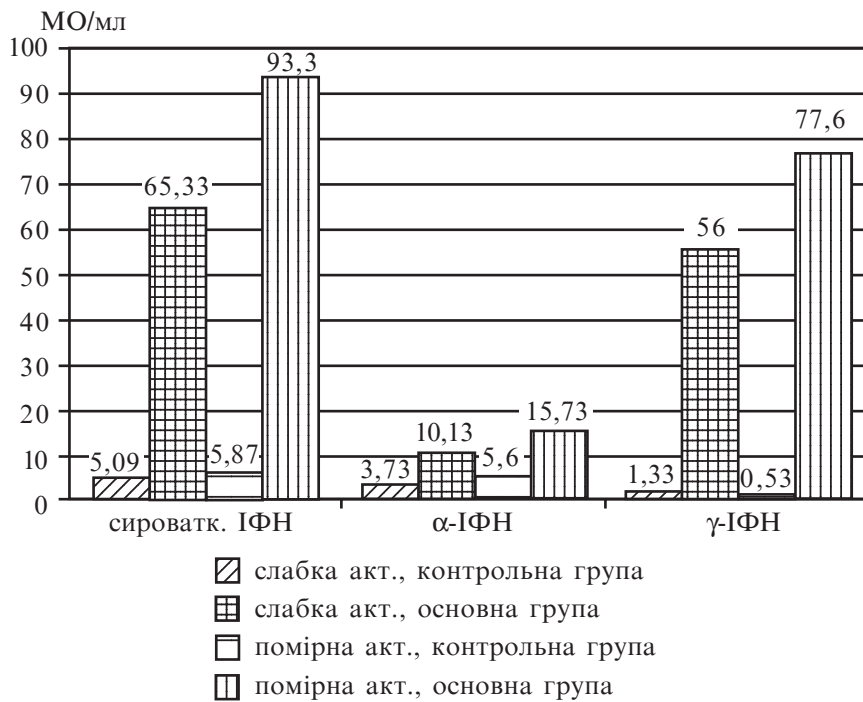


Рис. 1. Показники ІФН-статусу у хворих на хронічний гепатит С через 3 міс. залежно від методу лікування й активності процесу



Рис. 2. Показники ІФН-статусу у хворих на хронічний гепатит С через 6 міс. залежно від методу лікування й активності процесу

норегуляторного індексу та цитотоксичної активності НК-клітин).

2. ІФН-статус характеризувався підвищенням вмісту сироваткового ІФН і здатності лей-

коцитів крові до продукції α- та γ-ІФН. Відмічалось переважання γ-фракції над α-фракцією, що характеризує високу активність Тх1-ефекторної системи імунітету.

3. Імуномодулюючий ефект аміксину у хворих на ХГС підвищується при збільшенні кількості курсів лікування. Після закінчення 9 курсів лікування аміксином спостерігається нормалізація показників імунного та ІФН-статусу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сепиашвили В. И. Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1 / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 46-51.

2. Чекнев С. Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции / С. Б. Чекнев // Там же. — 2003. — № 6. — С. 365-371.

3. Пинегин Б. В. НК-клетки: свойства и функции / Б. В. Пинегин, С. В. Дамбаева // Там же. — 2007. — Т. 28, № 2. — С. 105-111.

4. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е. В. Кабанова [и др.] // Журн. микробиологии. — 2006. — № 7. — С. 109-116.

5. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / В. В. Новицкий, Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова [и др.] // Материалы 2-го всемир. конгр. по иммунопатологии и аллергии. — М., 2004. — С. 112-113.

6. Иммунодиагностика Th1-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Черноусов, Б. В. Пинегин // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 17-18.

7. Уровень цитокинов воспаления и характер аутоиммунных нарушений у больных вирусным гепатитом С / М. Н. Аленов, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2006. — № 3. — С. 6-8.

8. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) // К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.

9. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: метод. рекомендации / Ф. И. Ершов, Э. А. Батгаев, В. И. Головкин [и др.]. — М.: Медицина, 1998. — 16 с.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Наводяться результати вивчення цитотоксичної активності НК-клітин, вмісту сироваткового ІФН і його фракцій залежно від кількості курсів лікування; аналізу взаємозв'язку імунологічних показників й інтерферонового статусу; зіставлення динаміки імунологічних показників і клінічної ефективності терапії аміксином хворих на ХГС. Показано, що тривала терапія аміксином хворих на ХГС справляє позитивний вплив на імунну систему. Клінічна ефективність аміксину підвищується при тривалому лікуванні (6–9 курсів).

Ключові слова: хронічний гепатит С, клітинний імунітет, інтерферон, аміксин.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF INTERFERONOGEN "AMYXIN IC" ON THE INTERFERONOGENESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF NK-CELLS IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

The investigation of cytotoxic activity of NK-cells, level of serum IFN and its fractions, that depended on quantity of treatment courses; analysis of immunological data, interferon status and clinical effectiveness of amyxin's therapy were shown in our work. The efficacy of amyxin in therapy of the patients suffering from chronic hepatitis C increases in prolonged treatment course (6–9 courses).

Key words: chronic hepatitis C, cell immunity, interferon amyxin.

УДК 158.83+612.804+611.84

Т. В. Дегтяренко, *д-р мед. наук, проф.*,
О. В. Богданова,
А. Г. Чаура

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

*Південноукраїнський державний педагогічний університет ім. К. Д. Ушинського, Одеса,
Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова, Одеса*

Інтегративні системи організму — нервова, імунна й ендокринна — спряжено функціонують у тісних взаємодіях на всіх ієрархічних рівнях організації регуляторних процесів в організмі й, зважаючи на таку триєдність, дизрегуляторна патологія в якійсь із цих трьох основних гомеостатичних систем організму, ініційована негативним впливом будь-яких із патологічних факторів, внаслідок дефектності механізмів адаптативного гомеокінезу в організмі людини буде позначатися на функціонуванні спеціалізованих органів і тканин у всіх її біологіч-

них системах. На підставі концептуальних положень дизрегуляторної патології, розроблених академіком Г. Н. Крижанівським і його послідовниками, сучасна експериментальна та клінічна патофізіологія не тільки вирішує актуальні проблеми патогенезу системних дизрегуляторних порушень у спеціалізованих органах і тканинах, а й розробляє адекватні підходи до проведення полісистемної комплексної патогенетичної терапії (КПТ).

Комплексна патогенетична терапія відіграє важливу роль, по-перше, у запобіганні дегене-

рації й апоптозу диференційованих клітин, насамперед популяцій імуніцитів і нейро-нейрогліальних елементів, як морфо-функціональних одиниць, які реалізують молекулярно-генетичний і клітинний рівні регуляції, а по-друге, КПТ має провідне значення для відновлення функціонування в спеціалізованих тканинах тих ушкоджених клітин, в яких енергетичні та пластичні процеси ще зберігають здатність активізуватися під впливом фізіологічно адекватних стимулів. Доречним тут буде таке образне висловлювання Г. Н. Крижанівсь-