

Мицура В.М., Жаворонок С.В., Красавцев Е.Л., Сердюкова О.А.
**ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ
ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЮ**

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения в связи с частотой распространения, неуклонным ростом заболеваемости, высоким риском трансформации в цирроз печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время единственным способом этиотропного лечения ХГС с доказанной эффективностью является применение препаратов альфа-интерферона (?-ИФН) [5,9,10]. Препараты ИФН обладают противовирусной и иммуномодулирующей способностью. В частности, ИФН усиливает функции Th1, что проявляется модуляцией системы естественной цитотоксичности, усиливает сенсбилизацию Т-хелперов, а также приводит к повышению секреции других цитокинов (фактор некроза опухоли и IL-2) [1,3,4].

К сожалению, стабильные положительные результаты интерферонотерапии удается достичь лишь у 15–25% больных ХГС. Применение комбинированной терапии с рибавирином повышает эффективность лечения до 30–40% [8–10], вместе с чем значительно увеличивается и его стоимость.

Продолжается изучение иммунного ответа при ХГС, а также поиск путей повышения эффективности интерферонотерапии. С этой целью исследуется эффективность различных иммуномодуляторов, в том числе рекомбинантных цитокинов: rIL-2 (ронколейкин), rIL-1, а также синтетических индукторов интерферона.

Антивирусному Т-клеточному ответу отведена центральная роль в элиминации вируса гепатита С (HCV), так как нейтрализующие антитела очень часто оказываются неэффективными [1,2,6,7]. Т-лимфоциты-хелперы (Th) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Th0 клетки дифференцируются на 2 группы, разделяемые в зависимости от профиля вырабатываемых ими цитокинов: Th1 и Th2. Первые продуцируют интерферон- γ и интерлейкин-2 (IL-2), стимулируя Т-клеточный ответ и цитотоксичность Т лимфоцитов, а вторые продуцируют IL-4 и IL-10, стимулируя В-клеточный ответ [2]. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции. Иммунный ответ по Th1 типу способствует элиминации вируса, а по Th2 типу – персистенции инфекции [1,2,7].

Для выбора стратегии и анализа эффективности терапии ХГС необходимо исследовать иммунный статус организма перед назначением ИФН и в процессе терапии [1,4,5]. Показано, что частота вирусологического ответа на ИФН выше у пациентов с нормальным исходным состоянием системы иммунитета [3].

Цель исследования: оценить влияние интерферонотерапии на показатели иммунограммы больных ХГС.

Материалы и методы. Обследовано 20 больных хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 15 до 53 лет, находящихся на лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2000-2002 годах. У всех

больных диагноз был подтвержден обнаружением антител к HCV (anti-HCV), и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции, а также по возможности морфологическим изучением биоптатов печени. Иммунологическое исследование больных ХГС проводилось спустя 3–12 месяцев от начала терапии препаратами ИФН.

Иммунологическое обследование проводилось на базе Гомельского областного специализированного диспансера и включало в себя определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов, их активной популяции, теofilлинрезистентных (ТФР), теofilлинчувствительных (ТФЧ) лимфоцитов, «нулевых» лимфоцитов, В-лимфоцитов методом розеткообразования. Кроме того, исследовалось содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM методом радиальной иммунодиффузии по Mancini (1964), а также показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число).

В качестве контроля использованы иммунограммы 26 клинически здоровых лиц (средний возраст – 34,4±2,6 лет), проживающих в г.Гомеле и Гомельской области, не имеющих маркеров инфицирования гепатотропными вирусами.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы STATISTICA v.5.0, был применен t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице 1. Как следует из приведенных данных, при нормальном уровне лейкоцитоза относительный лимфоцитоз у больных ХГС на фоне ИФН достоверно превышал данный показатель в контрольной группе ($p=0,035$). На фоне лечения выявлено значимое снижение относительного количества Т-лимфоцитов ($p=0,0005$) и ТФР (Т-хелперов) ($p=0,0013$) по сравнению с контрольной группой. Имелось незначимое снижение ТФЧ (Т-супрессоров) в группе больных ХГС на фоне интерферонотерапии. При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ), представляющий собой отношение ТФР/ТФЧ колебался от 1,0 до 19,1 и составил в среднем 4,62±1,32, что значимо ($p=0,0014$) превышало аналогичный показатель в группе контроля (2,07±0,12). Уровень «нулевых» лимфоцитов, представляющих собой «киллеры» и «натуральные киллеры» (К- и НК- клетки), оказался значительно повышенным в опытной группе по сравнению с контрольной ($p=0,0014$). Известно, что НК- клетки участвуют в элиминации инфицированных вирусом клеток, однако их действие малоспецифично. Уровень «активных» Т-лимфоцитов, показатели уровня иммуноглобулинов, В-лимфоцитов, а также показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число) не отличались от аналогичных значений в группе контроля.

Каждая иммунограмма в совокупности с анамнестическими и клиническими данными анализировалась врачом-иммунологом, дававшим заключение о состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Из 20 больных у 7 (35%) диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета, у 2 (10%) показатели иммунограммы не отличались от нормальных, у остальных 11 (55%) – изменения иммунограммы были менее выражены, что

расценивалось как «группа риска по иммунодефицитному состоянию», требующая динамического наблюдения иммунолога.

Обнаруженные изменения могут говорить о дисбалансе в системе Т-клеточного звена иммунитета, а также возможной функциональной неполноценности лимфоцитов. Выявленные сдвиги могут свидетельствовать о дифференцировке Th0-клеток преимущественно в сторону Th2. Данные нарушения способствуют персистенции вируса и прогрессированию заболевания, а также неэффективности интерферонотерапии [3]. Иммуномодулирующее действие препаратов ИФН, возможно, является недостаточным, что требует дальнейшего изучения. Перед назначением терапии препаратами ИФН и в ее процессе необходимо исследовать состояние системы иммунитета методом иммунограммы. В целях коррекции выявленных нарушений Т-клеточного звена иммунитета при ХГС перед назначением препаратов ИФН, а также на фоне интерферонотерапии перспективно использовать иммуномодуляторы.

Таблица 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ХГС, получающих интерферонотерапию.

Показатель	контроль (n=26)	ХГС + ИФН (n=20)	p
Лейкоциты, $10^9/л$	5,88±0,30	5,34±0,28	>0,05
Лимфоциты, %	33,87±1,46	39,88±2,51	0,035
Т-лимфоциты (Е-РОК), %	62,15±1,20	53,30±2,21	0,0005
Т-лимфоциты (Е-РОК), $10^9/л$	1,20±0,06	1,13±0,10	>0,05
Т-лимфоциты актив., %	27,31±0,72	26,25±0,96	>0,05
Т-лимфоциты актив., $10^9/л$	0,54±0,03	0,56±0,06	>0,05
ТФР-Т-лимфоц. (хелперы), %	40,54±0,80	36,05±1,06	0,0013
ТФР-Т-лимфоц. (хелперы), $10^9/л$	0,49±0,02	0,41±0,04	>0,05
ТФЧ-Т-лимфоц. (супрессоры), %	21,04±1,11	17,95±2,29	>0,05
ТФЧ-Т-лимфоц. (супрессоры), $10^9/л$	0,26±0,02	0,22±0,04	>0,05
ИРИ (ТФР/ТФЧ)	2,07±0,12	4,62±1,32	0,034
В-лимфоциты (ЕАС-РОК), %	15,19±0,76	14,40±0,96	>0,05
В-лимфоциты (ЕАС-РОК), $10^9/л$	0,30±0,02	0,30±0,03	>0,05
0- лимфоциты, %	22,65±1,46	32,30±2,62	0,0014
Иммуноглобулин G, г/л	10,03±0,18	9,71±0,15	>0,05
Иммуноглобулин А, г/л	1,93±0,06	1,89±0,07	>0,05
Иммуноглобулин М, г/л	1,14±0,04	1,07±0,03	>0,05
Фагоцитарный индекс, %	53,35±1,74	54,45±1,88	>0,05
Фагоцитарное число	2,09±0,14	1,87±0,12	>0,05

Выводы:

1. У больных ХГС на фоне интерферонотерапии выявляется достоверно повышенный по сравнению с контролем уровень относительного лимфоцитоза, повышение «нулевых» лимфоцитов, снижение Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также повышение иммунорегуляторного индекса (ТФР/ТФЧ).
2. У 35% больных ХГС на фоне лечения препаратами интерферона диагностирована вторичная недостаточность клеточного звена иммунитета.
3. Данные иммунные нарушения способствуют вирусной персистенции, и, возможно, неэффективности интерферонотерапии.

4. С целью повышения эффективности интерферонотерапии необходимо исследовать иммунный статус больных ХГС перед назначением препаратов ИФН и в процессе терапии, своевременно производя его коррекцию с помощью иммуномодуляторов.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С. //Рос. журн. гастроэнтерол. №3.-2001.-С.24-29.
2. Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Силков А.Н. и др. Содержание цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С. //Журн. микробиол. №1.-2001.-С.57-61.
3. Макашова В.В., Токмалаев А.К., Павлова Л.Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии. //Эпидемиол. и инф. болезни.-№3.-2002.-С.36-40.
4. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии. //Клиническая лабораторная диагностика.-№7.-2002.-С.15-18.
5. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Мордвинова Л.Н. и др. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет. //Клин. мед. - №6.-1999.- С.33-37.
6. Подымова С.Д. Клиническое значение факторов клеточного иммунитета у больных хроническими заболеваниями печени. //Рос.журн.гастроэнтерол.- №4.-1996.- С.39-43.
7. Яговдик-Тележная Е.Н. Состояние системы интерлейкинов-1 и -2 при вирусных гепатитах. Автореф... к.м.н. Минск, 1999.
8. Knolle P., Kremp S., Hohler T. et al. Viral and host factors in the prediction of response to interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C after long-term follow-up. J Viral Hepatit. 1998 Nov;5(6):399-406
9. Leung NW. Management of viral hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2002 Feb; 17 Suppl 1:146-154.
10. Queneau PE, Osaer F, Bronowicki JP et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha-2b: results of a multi-centre randomized study in 80 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 Feb;13(2):143-7.