



О.П. Машко, О.В. Рябоконт

ДИНАМІКА ВМІСТУ ІНТЕРФЕРОНУ-Г ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗІ ЗМІШАНОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ НА ФОНІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана криоглобулінемія, цитокіни, лікування.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, цитокины, лечение.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, cytokines, treatment.

Показано, що включення ербісолу до комплексного патогенетичного лікування хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією сприяє відновленню цитокінового балансу за рахунок підвищення вмісту інтерферону- γ та зниження інтерлейкіну-4 в сироватці крові, зниженню рівня криокриту, зменшенню синдрому цитолізу та регресу клінічних проявів криоглобулінемічного синдрому.

Показано, что включение эрбисола в комплексное патогенетическое лечение больных хроническим гепатитом С с смешанной криоглобулинемией способствует восстановлению цитокинового баланса за счет повышения содержания интерферона- γ и снижения интерлейкина-4 в сыворотке крови, снижению уровня криокрита, уменьшению синдрома цитоллиза и регрессу клинических проявлений криоглобулинемического синдрома.

It is shown that inclusion of erbisol into the complex pathogenetic treatment of chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia helps to restore cytokine balance by increasing concentrations of interferon- γ and decreasing of interleukin-4 in blood serum, helps to decrease cryocrit level, to reduce cytolysis syndrome and clinical manifestations of cryoglobulinemic syndrome.

Актуальність хронічного гепатиту С (ХГС) зумовлена зростанням розповсюженості та несприятливими наслідками захворювання, зокрема формуванням цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1]. Дослідження останніх десятиліть доводять, що HCV-інфекція є генералізованою інфекцією з ураженням багатьох органів і систем [2]. Для ХГС характерні висока частота та широкий спектр позапечінкових проявів. Одним із найчастіших позапечінкових проявів ХГС є змішана криоглобулінемія (КГЕ) та асоційований з нею симптомокомплекс [3]. Змішані криоглобуліни проявляють себе як імунні комплекси, що зумовлюють розвиток васкуліту дрібних і середніх судин, і призводять появи відповідних клінічних симптомів [4]. За даними сучасної наукової літератури, вірус гепатиту С (HCV) є головним чинником змішаної КГЕ [5].

Хворі на ХГС з наявністю змішаної КГЕ є однією з найскладніших груп пацієнтів щодо лікування противірусними засобами. З одного боку відомо, що наявність змішаної КГЕ знижує ефективність противірусної терапії ХГС. З іншого боку, інтерферонотерапія за рахунок імуностимулюючого ефекту здатна провокувати клінічну маніфестацію ознак змішаної HCV-асоційованої КГЕ. Тому в лікуванні хворих на ХГС зі змішаною КГЕ особливого значення набувають лікарські засоби, що мають імуномодулюючі властивості та здатні відновлювати активність клітинного імунітету, за рахунок чого досягається пригнічення реплікативної активності HCV. Нашу увагу привернув небілковий низькомолекулярний комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональної тканини тварин (ербісол). Відомо, що він здатний впливати на макрофагальну ланку, відповідальну за репарацію ушкоджених клітин організму, активацію Т-лімфоцитів, Т-хелперів 1-го типу, Т-кіллерів і

пригнічення активності Т-хелперів 2-го типу, В-лімфоцитів, що необхідно для відновлення балансу між клітинним і гуморальним імунітетом [6,7].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити динаміку вмісту інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією на фоні лікування ербісолом.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 42 хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ віком від 20 до 57 років (25 чоловіків і 17 жінок), які проходили обстеження та лікування в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Діагноз встановлювали на підставі результатів клініко-біохімічних, інструментальних і вірусологічних досліджень.

Вміст криоглобулінів у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Методом імуноферментного аналізу - вміст інтерферону- γ (ІФН- γ) (BenderMedSystems, Austria) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) (DIACLONE, Europe) в сироватці крові з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія). Спеціальні методи дослідження проведено в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор А.В. Абрамов).

Пацієнти розподілені на групи: I група – 20 хворих, які додатково до базисного лікування отримали терапію ербісолом (призначали внутрішньом'язово по 2,0 мл щоденно протягом 20 діб); II група – 22 хворих, яких лікували лише базисними засобами. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням стандартного пакету програм «Excel» та «Statistica 6,0 for Windows».



РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень показано, що до початку лікування серед хворих на ХГС зі змішаною КГЕ частота виявлення окремих клінічних ознак КГЕ-синдрому статистично не відрізнялась у хворих I та II груп. У хворих на ХГС відзначено наявність наступних клінічних проявів, що асоційовані зі змішаною КГЕ: загальна слабкість – у 15 (75,0%) та 16 (72,7%), артралгії – у 7 (35,0%) та 8 (36,3%), ознаки сенсорної периферичної полінейропатії – у 4 (25,0%) та 4 (18,2%), шкірна пурпура – у 6 (30,0%) та 7 (31,8%) хворих I та II групи відповідно. Аналіз виразності цитолітичного синдрому показав, що до призначення лікування показник активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ обох досліджуваних груп не відрізнявся ($p > 0,05$) і склав $3,1 \pm 0,6$ проти $2,8 \pm 0,8$ ммоль/год.л відповідно у пацієнтів I та II групи.

Дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною КГЕ до початку лікування виявило зниження ($p < 0,05$) вмісту ІФН- γ у пацієнтів I групи до $0,26 \pm 0,02$ пг/мл та у пацієнтів II групи до $0,29 \pm 0,02$ пг/мл, порівняно зі здоровими особами ($0,47 \pm 0,08$ пг/мл). Вміст ІЛ-4 у сироватці крові пацієнтів обох груп до лікування виявився достовірно ($p < 0,01$) вищим, порівняно з показниками здорових осіб, і склав відповідно $0,66 \pm 0,09$ пг/мл у пацієнтів I групи і $0,64 \pm 0,05$ пг/мл у хворих II групи проти $0,06 \pm 0,01$ пг/мл здорових людей.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту досліджуваних цитокінів у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ та фоні різних схем лікування показав, що у пацієнтів, які додатково до базисного лікування отримували лікування імуномодулюючим засобом (ербісолом), зміни вмісту цитокінів щодо відновлення балансу Th1/Th2 цитокінової регуляції були вираженішими. Так, вміст ІФН- γ у сироватці крові у хворих I групи на фоні лікування ербісолом підвищився ($p < 0,05$), порівняно з відповідним показником до початку лікування, а на момент завершення курсу терапії статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) від вмісту ІФН- γ у сироватці крові здорових осіб. На відміну від хворих I групи, у пацієнтів II групи, які отримали тільки базисне патогенетичне лікування, терапія супроводжувалась тенденцією ($p > 0,05$) до підвищення вмісту ІФН- γ , однак цей показник на момент завершення лікування залишався нижчим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб контрольної групи. Вміст ІЛ-4 у сироватці крові у хворих I групи на фоні лікування ербісолом знизився ($p < 0,05$) та на момент завершення лікування був нижчим ($p < 0,05$) за аналогічний показник хво-

рих II групи після проведеного лікування, однак у пацієнтів обох груп залишався вищим ($p < 0,01$) відносно відповідних показників здорових осіб (табл. 1).

Позитивна динаміка в показниках цитокінового балансу у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ на фоні лікування ербісолом поєднувалась з чіткою тенденцією до зниження вмісту кріоглобулінів у сироватці крові з $0,97 \pm 0,06$ до $0,79 \pm 0,09$ опт.од. Проте у пацієнтів II групи, яких лікували лише базисними засобами, концентрація кріоглобулінів залишалась на однаковому рівні і склала на початку лікування $0,89 \pm 0,06$, на момент завершення базисної терапії – $0,86 \pm 0,11$ опт.од. До того ж, додаткове призначення до базисного патогенетичного лікування імуномодулюючого засобу (ербісол) сприяло зменшенню показника цитолізу печінкових клітин. Аналіз виразності цитолітичного синдрому на момент завершення лікування показав зниження активності АлАТу сироватці крові у пацієнтів обох груп, проте у пацієнтів, які додатково отримали курс лікування ербісолом, активність цього ферменту була нижче, ніж у пацієнтів, яких лікували лише базисними засобами, і склала відповідно $1,6 \pm 0,4$ проти $2,3 \pm 0,3$ ммоль/год.л. На момент завершення терапії ербісолом у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ відзначено регресію проявів КГЕ-синдрому. Так, якщо на момент завершення лікування більшість хворих обох груп відзначали зменшення вираженості загальної слабкості, то зменшення артралгій і регрес шкірної пурпури відзначено лише у хворих I групи.

Відомості сучасної наукової літератури свідчать, що порушення балансу Th1/Th2 цитокінової продукції є одним із механізмів неадекватної імунної відповіді при HCV-інфекції, що сприяє персистенції вірусу та прогресуючому хронічному перебігу захворювання [8]. ІФН- γ і ІЛ-4 є ключовими цитокінами, що продукуються відповідно Т-хелперами 1-го та 2-го типу, і за біологічною дією в багатьох аспектах є антагоністами [9]. ІФН- γ проявляє пряму антипроліферативну та цитотоксичну дію на вірус-інфіковані клітини, а також пригнічує внутрішньоклітинну реплікацію вірусів. Зменшення продукції ІФН- γ у хворих на HCV-інфекцію, зумовлене слабкою імуногенністю HCV, призводить до зниження противірусного захисту клітин, сприяючи не лише формуванню, але й прогресуванню ХГС [10,11]. Крім того, тривала реплікація HCV у клітинах імунної системи зумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, сприяючи утворенню змішаних кріоглобулінів [12]. Протизапальний цитокін ІЛ-4, що індукує диференціювання Т-хелперів 2-го типу, безпосередньо є

Таблиця 1

Динаміка вмісту ІФН- γ та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на фоні різних схем лікування ($M \pm m$)

Показник \ Група	Контроль (n=20)	I група (n=20)		II група (n=22)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІФН- γ , пг/мл	$0,47 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,02$ *	$0,43 \pm 0,04$ **	$0,29 \pm 0,02$ *	$0,36 \pm 0,03$ *
ІЛ-4, пг/мл	$0,06 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,09$ *	$0,40 \pm 0,07$ **	$0,64 \pm 0,05$ *	$0,59 \pm 0,08$ *

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05-0,01$); ** – з показниками до лікування ($p < 0,05$); *** – з показниками хворих II групи після лікування ($p < 0,05$).



фактором росту В-лімфоцитів і необхідний для утворення плазматичних клітин, що секретують імуноглобуліни різних класів, у тому числі ті, що входять до складу кріоглобулінів. У здійсненому дослідженні простежено динаміку вмісту цитокінів ІФН- γ та ІЛ-4 в сироватці крові, що свідчить про відновлення балансу Th1/Th2 цитокінової регуляції, чітку тенденцію до зменшення рівня кріокриту, що поєднується зі зменшенням виразності окремих клінічних проявів HCV-асоційованої змішаної КГЕ та зниженням рівня показника цитолізу печінкових клітин; все це свідчить про доцільність додаткового призначення до базисного патогенетичного лікування цих хворих імуномодуючого засобу (ербісол).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією на фоні лікування ербісолом спостерігається відновлення цитокінового балансу за рахунок підвищення вмісту інтерферону- γ та зниження інтерлейкіну-4 у сироватці крові.

2. Включення ербісолу у комплексне патогенетичне лікування хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією сприяє зниженню вмісту кріоглобулінів у сироватці крові, зменшенню цитолізу печінкових клітин і регресу клінічних проявів кріоглобулінемічного синдрому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Андрейчин М.А.* Вірусні гепатити і рак печінки / *М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконт, В.С. Копча.* – ТДМУ: Укрмедкнига, 2010. – 187с.
2. *Игнатова Т.М.* Внепеченочные проявления хронического гепатита С / *Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов* // Тер. архив. – 1998. – №11. – С. 9–16.
3. *Мухин Н.А.* Крiоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вирусного гепатита С / *Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Е.Ю. Малышко* // Тер. архив. – 2000. – №6. – С. 5–9.
4. *Agnello V.* Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / *V. Agnello, F.G. De Rosa* // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 341–352.
5. *Игнатова Т.М.* HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / *Т.М. Игнатова, В.В. Серов, Н.А. Мухин* // *Клин. медицина.* – 2005. – №6. – С. 37–43.
6. *Драннік Г.М.* Дослідження впливу препаратів «Ербісол» на функціональну активність Т-хелперів II типу за продукцією ІЛ-4 та ІЛ-10 invitro / *Г.М. Драннік, В.Й. Фесенкова, В.Є. Дрянська та ін.* // *Лікарська справа.* – 2003. – №3-4. – С. 113–117.
7. *Фесенкова В.Й.* Дослідження invitro впливу препаратів «Ербісол» на продукцію ІЛ-2 та γ -ІФНТ-хелперами I типу здорових донорів / *В.Й. Фесенкова, Г.М. Драннік, В.Є. Дрянська та ін.* // *Лабораторна діагностика.* – 2003. – №2. – С. 37–40.
8. *Нейко Є.М.* Вплив цитокінів на перебіг хронічного гепатиту С / *Є.М. Нейко, Н.Г. Вірстюк* // *Журн. АМН України.* – 2001. – Т. 7, №3. – С. 576–583.
9. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции / *А.С. Симбирцев* // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16–22.
10. *Boyer J.L.* Liver cirrhosis and its development / *J.L. Boyer, H.E. Blum, K.P. Maieratal.* – Boston-London: Dordrecht, 2000. – 354 p.
11. *Павлова Л.Е.* Система интерферона при вирусных гепатитах / *Л.Е. Павлова, В.В. Макашова, А.К. Токмалаев* // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2000. – №1. – С. 48–51.
12. *Masahiko Ito.* HCV Infection and B-Cell Lymphomagenesis / *Masahiko Ito, Hideki Kusunoki, Kazunari Yamaguchi et al.* // *Adv. Hematol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 835314.

Відомості про авторів:

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Рябоконт О.В., д.мед.н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Поступила в редакцію 23.08.2012 г.