

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Рябоконт Ю.Ю., 2005
УДК 616.36-002.1-022-092:612.017.1]-085.373

Ю.Ю. Рябоконт

ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ТА ЙОГО ДИНАМІКА НА ФОНІ ТЕРАПІЇ ІМУНОФАНОМ

Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

Результати досліджень 71 хворого на гострі гепатити В і С (ГГВ і ГГС) вказують на зниження вмісту інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у сироватці крові, найзначніше у пацієнтів із ГГС. Застосування імунофану при обох гепатитах (В і С) супроводжувалося відновленням вмісту ІЛ-2.

Гепатити В і С займають домінуюче місце серед усіх хвороб печінки у зв'язку з їхнім широким розповсюдженням і високим рівнем захворюваності. Важливе значення в патогенезі цих гепатитів належить стану клітинної ланки імунітету, що відіграє провідну роль у кліренсі вірусу та інфікованих вірусом клітин [1]. Для розвитку адаптивної імунної відповіді необхідна наявність у достатній кількості біологічно активних речовин – цитокінів, які регулюють характер, глибину й тривалість імунної відповіді організму на антиген [2]. У зв'язку з цим становить інтерес вивчення вмісту ІЛ-2 у хворих на ГГВ і ГГС та впливу терапії імунофаном, який містить активні синтетичні фрагменти тимопоетину, здатні відтворювати імунорегуляторну дію природного тимічного гормону на периферичну імунну систему [3].

Мета роботи – вивчити вміст ІЛ-2 у сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС та вплив на цей цитокін терапії імунофаном.

Матеріали і методи

Під спостереженням у відділенні вірусних гепатитів Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебував 71 хворий на ГГВ і ГГС віком від 15 до 47 років (39 чоловіків і 32 жінки). У всіх пацієнтів захворювання перебігало в жовтяничній формі. Наявність гепатиту діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, результатів ультразвукового дослідження. Етіологічно діагноз гепатиту В підтверджено виявленням у крові HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM методом іму-

ноферментного аналізу (ІФА), діагноз гепатиту С – визначенням anti-HCcor IgM, anti-HCV IgG методом ІФА й HCV-RNA методом полімеразної ланцюгової реакції.

Всі пацієнти отримали традиційну базисну терапію (дієта № 5, мезим-форте, силікс, за необхідності інфузії глюкозо-солевих розчинів, у період реконвалесценції – гепатопротектори). Для впливу на імунну систему організму обрано імунофан («Біонокс», Росія) – імунорегуляторний пептид четвертого покоління (гексапептид з молекулярною масою 836 D).

Хворі були розділені на групи: I – 18 хворих на ГГВ й I-A – 15 хворих на ГГС, які в період ранньої реконвалесценції (з 2-3-го тижня лікування) отримали імунофан по 1,0 мл 0,005 % розчину кожні 3 дні, на курс 10 ін'єкцій; II – 20 хворих на ГГВ й II-A – 18 хворих на ГГС, які отримали тільки базисну терапію.

Вміст у сироватці крові ІЛ-2 визначали, використовуючи ELISA-набір для кількісного вимірювання «Протеїновий контур» (Росія). ІФА проводили на приладі DigiScan-400 (Австрія). Контрольну групу склали 20 здорових осіб такого ж віку, як хворі.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики у програмі «Statistica 6.0 for Windows». Вірогідність розбіжностей середніх величин оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв Манна-Уїтні (для незалежних вибірок) і Вілкоксона (для залежних вибірок).

Результати досліджень та їх обговорення

У розпал гепатиту виявлено, що вміст ІЛ-2 у сироватці крові був вірогідно знижений. У хворих на ГГВ він дорівнював (24,40±3,59) пкг/мл, на ГГС – (10,58±3,11) проти (42,74±4,98) пкг/мл в осіб контрольної групи. ГГС супроводжувався найнижчим вмістом ІЛ-2 у сироватці крові порівняно з хворими на ГГВ ($P_{M-W} < 0,01$).

Через 2-3 тиж. базисної терапії ГГВ зареєстроване суттєве підвищення вмісту ІЛ-2, однак він залишався на 24,2 % нижче контрольного показника. Інша картина спостерігалася у хворих на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГГС. У хворих цієї групи достовірних змін вмісту ІЛ-2 у сироватці крові не встановлено, рівень ІЛ-2 залишався монотонно низьким, на 74,3 % нижче показника в контрольній групі (табл. 1).

Відомо, що ІЛ-2 – ключовий пара- і автокринний регулятор процесів проліферації та диференціювання практично всіх видів імунокомпетентних клітин. ІЛ-2 активує макрофаги, підсилюючи продукцію радикалів, оксиду азоту, секрецію цитокінів; NK-клітини, які набувають неспецифічну цитотоксичну активність, перетворюючись в активовані лімфокином клітини; стимулює проліферацію антигеноспецифічних CD8⁺ Т-лімфоцитів. За недостатньої кількості ІЛ-2 регуляція експресії на мембранах CD8⁺-лімфоцитів рецепторів ІЛ-2R порушується, що, у свою чергу, не викликає достатню експансію антигеноспецифічних CD8⁺-лімфоцитів [4, 5]. У той же час цитотоксична Т-клітинна реакція, що призводить до лізису НВсАg або інфікованих НСV гепатоцитів, є центральною ланкою в імунній відповіді, яка визначає перебіг і наслідки НВV- і НСV-інфекції [2, 6].

Виявлене зниження в сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС вмісту ІЛ-2, який є основним фактором росту Т-лімфоцитів, свідчить про недостатню повноцінність клітинної ланки імунітету. Ряд дослідників також вказує на значне зниження індукованої продукції ІЛ-2 у хворих на маніфестні форми гепатитів В і С (окремо і в поєднанні) [7].

За іншими даними [8], ГГС супроводжувався підвищенням рівня ІЛ-2.

Аналіз динаміки ІЛ-2 у пацієнтів, які отримали терапію імунофаном, показав статистично достовірне, порівняно з відповідними показниками до призначення імунотропного препарату, підвищення вмісту в сироватці крові ІЛ-2, рівень якого на момент закінчення лікування суттєво не відрізнявся від контрольного як у хворих на ГГВ, так і на ГГС. У хворих II й II-A груп, які одержували протягом усього періоду стаціонарного лікування тільки базисну терапію, вміст ІЛ-2 у сироватці крові залишався достовірно зниженим – на 15,9 % у хворих на ГГВ і на 66,9 % у хворих на ГГС, порівняно з цим параметром у контролі (табл. 1).

Тривале зниження на фоні базисної терапії вмісту ІЛ-2 сприяє, на нашу думку, низькій цитотоксичній відповіді (індуцибельної та адаптивної), що може сприяти тривалій персистенції вірусу, зокрема НСV, в організмі з розвитком надалі хронічного процесу в печінці. Це є ще одним підтвердженням необхідності включення імунологічних досліджень у комплекс диспансерного спостереження й обстеження хворих, які перенесли ГГВ і ГГС.

Призначення імунофану сприяло відновленню вмісту ІЛ-2. Експериментально показано, що імунофан підсилює експресію структур міжклітинної взаємодії на клітинній поверхні [9], зокрема, впливає на механізми експресії рецептора ІЛ-2

Таблиця 1

Вміст ІЛ-2 (пкг/мл) у сироватці крові хворих на ГГВ і ГГС залежно від терапії та строків лікування (M±m)

Час обстеження	Група хворих			
	ГГВ		ГГС	
	I (n=18)	II (n=20)	I-A (n=15)	II-A (n=18)
При госпіталізації	24,40±3,59 P _{M-W} <0,004		10,58±3,11 P _{M-W} <0,007	
	23,47±4,25 P _{M-W} <0,009	27,25±4,97 P _{M-W} <0,01	10,58±4,54 P _{M-W} <0,007	9,54±4,06 P _{M-W} <0,006
Через 2-3 тиж. базисної терапії	32,41±4,01 P _{M-W} <0,01; P _W <0,01		10,97±3,12 P _{M-W} <0,01; P _W >0,05	
	30,23±5,26 P _{M-W} <0,01 P _W <0,01	33,11±4,93 P _{M-W} <0,012 P _W <0,01	12,15±4,23 P _{M-W} <0,05 P _W >0,05	10,34±3,87 P _{M-W} <0,047 P _W >0,05
Через 6-7 тиж. лікування	46,16±5,14 P _{M-W} <0,05 P _{W1} <0,002	35,91±4,43 P _{M-W} <0,03 P _{W1} >0,05	40,44±5,84 P _{M-W} >0,05 P _{W1} <0,05	14,16±4,65 P _{M-W} <0,025 P _{W1} >0,05

Примітки: P_{M-W} – різниця достовірна порівняно зі здоровими – (42,74±4,98) пкг/мл; P_W – з показниками до лікування; P_{W1} – з показниками через 2-3 тиж. базисної терапії.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

[10]. Припускають [10], що механізми дії імунофану можуть бути пов'язані з його здатністю підсилювати продукцію й акцепцію ключових цитокінів, а також кооперативну здатність Т-лімфоцитів.

Висновки

1. У хворих на ГГВ і ГГС зареєстровано зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-2, найзначніше при гепатиті С.

2. Застосування імунофану у хворих на ГГВ і ГГС супроводжується відновленням вмісту ІЛ-2 у сироватці крові.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція.–Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.

2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро принт, 1999. – 603 с.

3. Лебедев В.В., Шелепов Т.М., Степанов О.Г. и др. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / Под. ред. В.И. Покровского. – М.: ПРАМИНКО, 1998. – 120 с.

4. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.

5. Mosmann R.T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunology Today. – 1996. – V. 17. – P. 138-146.

6. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.

7. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 21 с.

8. Дьяченко А.А., Красовицкий З.И., Дьяченко А.Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 17-24.

9. Тутельян А.В. Клеточные и молекулярные механизмы действия синтетического гексапептида – тимогексина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 26 с.

10. Писарев В.М., Баймуканова Г.К., Тутельян А.В. и др. Иммунокорректирующее действие синтетического гексапептида имунофана при фармакологически индуцированном и экологическом иммунодефиците // Вестник РАМН. – 1995. – № 12. – С. 22-27.

INTERLEUKIN-2 CONTENT IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE VIRUS HEPATITIS AND ITS CHANGES AGAINST THE BACKGROUND OF IMMUNOFAN THERAPY

Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. The results of the researches of 71 patients with acute hepatitis B and C (AHB and AHC) prove the lowering of interleukin-2 content in blood serum which is most expressed at patients with acute hepatitis C. Immunofan using at patients with acute hepatitis B and C is accompanied by regeneration of interleukin-2 content in blood serum.