

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕАКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Д.М. Собчак

*Кафедра инфекционных болезней (зав. – проф. О.В. Корочкина) Нижегородской
медицинской академии*

На современном этапе стабильные положительные результаты при монотерапии препаратами α -интерферона удается достичь не более чем у 20–25% больных хроническим гепатитом С (ХГС). Более высокие показатели стойкого ответа на лечение зарегистрированы у больных, получавших комбинированную противовирусную терапию [2, 3]. К благоприятным прогностическим признакам эффективности лечения относятся отсутствие гистологических признаков цирроза печени, "не 1b" генотип HCV, молодой возраст больных (менее 40 лет), низкий уровень вирусной нагрузки [5, 7, 10, 12]. Вместе с тем мультивариантный анализ показал, что ни один из "факторов хозяина" не является четким прогностическим признаком положительного ответа на терапию α -интерфероном. Однако вирусные характеристики (генотип HCV и концентрация HCV-РНК), напротив, тесно связаны с ответом на интерферонотерапию, что позволяет рассматривать именно их в качестве прогностического критерия [8, 12, 14]. Возможно, эти результаты следует интерпретировать с определенной долей осторожности, ибо в реальности характер иммунного ответа макроорганизма определяет сценарий развития событий при HCV-инфекции. Именно поэтому лечение больных ХГС должно быть направлено на прекращение репликации вируса, его полной элиминации, уменьшение активности воспалительного процесса в печени и повышение реактивности иммунной системы пациента [1, 3, 6, 11]. Препаратом выбора при лечении ХГС является рекомбинантный интерферон- α (ИНФ- α), обладающий как прямым антивирусным действием, так и опосредованной иммуномодулирующей активностью [6, 8]. После связывания его со специфическим рецептором клеточной мембраны ИНФ- α индуцирует синтез ряда функциональных белков, включая олигоденилат-синтетазу. Последняя активирует эндорибонуклеазу, разрушающую РНК вируса,

подавляя его репликацию. ИНФ- α обладает широким спектром действия: стимулирует фагоцитоз, активность естественных клеток-киллеров, выработку цитокинов, эффекторных клеток иммунной системы, усиливает продукцию генов HLA I класса [3, 4, 10].

Целью нашей работы являлось изучение динамики содержания ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИНФ- α , ИНФ- γ в сыворотке крови больных ХГС на фоне лечения препаратами α -интерферона с разработкой системы прогнозирования ответа на противовирусную терапию. Решались следующие задачи: определение показателей реактивности иммунной системы у больных ХГС до и после противовирусной терапии (ПВТ), изучение тех же показателей у больных с устойчивым вирусологическим ответом (УВО), а также верификация прогноза эффективности лечения у больных ХГС противовирусными препаратами.

Исследования спектра цитокинов проводились у 45 больных (28 мужчин и 17 женщин) ХГС в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – $32,5 \pm 3,2$ года), получавших ПВТ. Параллельно велось наблюдение за 30 больными с хронической HCV-инфекцией, получавшими только базисную терапию (контрольная группа).

Диагноз ХГС устанавливали на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных показателей. Всем больным назначали УЗИ органов брюшной полости. Маркеры HCV в сыворотке крови больных выявляли иммуноферментным методом, путем полимеразной цепной реакции (ПЦР); в крови исследовали также концентрацию HCV-РНК.

Медиаторы иммунного ответа определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства "Протеиновый контур" (СПб). Средние показатели ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ в контрольной

группе составляли $153,4 \pm 10,4$ пг/мл, $56,3 \pm 4,2$, $53,2 \pm 4,1$, $58,4 \pm 4,5$, $44,3 \pm 3,1$, $48,3 \pm 3,2$, $156,4 \pm 10,6$ пг/мл.

Все пациенты получали комбинированную противовирусную терапию: ИНФ- α , а также рибавирин. Был использован стандартный ИНФ- α – реалдирон в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю, рибавирин по 10,6 мг/кг в сутки ежедневно. Продолжительность лечения определялась генотипом вируса HCV. В случае выявления 1-го генотипа больному назначалась ПВТ на 48 недель, в любом другом случае – на 24 недели. Показаниями к противовирусной терапии являлись повышенная активность АЛАТ (в 1,5 раза и более), наличие HCV-РНК в сыворотке крови. Параллельно велось наблюдение за 40 больными ХГС, получавшими базисную терапию (контрольная группа). Всем пациентам проводился комплекс клинико-биохимических исследований, определялись активность репликации HCV, содержание медиаторов иммунного ответа. Последние изучались при динамическом наблюдении за больными на фоне противовирусной и базисной терапии до начала терапии ИНФ- α и в процессе динамического наблюдения в течение 24 недель, 48 недель, через 3 и 6 месяцев после окончания ПВТ.

Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различия по критерию t-Стьюдента.

Первым этапом анализа стала оценка динамики HCV-РНК у больных 1 и 2-й групп, поскольку именно ее исчезновение является критерием эффективности ПВТ. До начала лечения HCV-РНК выявлялась у всех больных без исключения, уровень вирусной нагрузки был высоким ($>10^3$ копий/мл). Уже к 4-й неделе ПВТ в 1-й группе почти у половины больных (47,0%) отмечалось исчезновение HCV-РНК. У всех из них в дальнейшем был зарегистрирован УВО ($p=0,001$). Таким образом, раннее (в течение первого месяца) исчезновение HCV-РНК является надежным критерием эффективности ПВТ. У остальных 18 (53,0%) больных 1-й группы количественный анализ HCV-РНК в эти сроки показал снижение концентрации на 2 логарифма. У всех у них определялся УВО ($p=0,025$).

Иная картина наблюдалась у больных 2-й группы. К четвертой неделе лечения у

всех больных HCV-РНК сохранялась. Результаты количественной оценки содержания РНК в эти сроки свидетельствовали о сохранении виремии на прежнем уровне. К 12-й неделе лечения у большинства больных 2-й группы (72,7%) HCV-РНК продолжала обнаруживаться в крови ($p<0,001$).

Таким образом, наши исследования подтвердили значение изучения динамики концентрации HCV-РНК как "золотого стандарта" прогнозирования УВО на ранних этапах лечения – на 4 и 12-й неделях. Перед началом лечения активность АЛАТ была повышена у всех больных. Средние показатели АЛАТ в 1-й группе составляли $2,4 \pm 0,14$ ммоль/ч.л, во 2-й – $2,6 \pm 0,12$ ммоль/ч.л ($p=0,34$). К 12-й неделе показатели АЛАТ в обеих группах нормализовались. В 1-й группе в дальнейшем активность АЛАТ оставалась стойко нормальной, а во 2-й группе к моменту окончания ПВТ у 8 (72,7%) из 11 больных вновь было зафиксировано повышение показателей АЛАТ. Повторный подъем активности АЛАТ соответствовал и повторному появлению HCV-РНК.

Таким образом, контроль за показателями АЛАТ может быть использован только для диагностики рецидива и неэффективно в качестве критерия прогнозирования исхода ПВТ. Полученные результаты потребовали поиска иных доступных и информативных предикторов эффективности противовирусной терапии и послужили предпосылкой для анализа особенностей иммунного ответа организма больных путем изучения содержания медиаторов иммунного ответа в процессе базисной и противовирусной терапии, а также оценки спектра цитокинов при разных результатах ПВТ. В группе больных, получавших ПВТ, к концу лечения отмечалось снижение показателей ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α почти в половине случаев – соответственно у 23 (53%), 18 (42%), 24 (54%). В группе больных (рис.1), получавших базисную терапию, снижение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α регистрировалось значительно реже ($p<0,01$) – у 4 (10%), 5 (12%), 4 (10%), и средние значения медиаторов изменялись незначительно. Подобный эффект соответствовал более быстрой положительной динамике АЛАТ в группе больных с ПВТ ($3,44 \pm 0,02$ ммоль/ч.л и $0,62 \pm 0,05$ ммоль/ч.л; $p=0,022$) по сравнению с пациентами, получавшими базисное

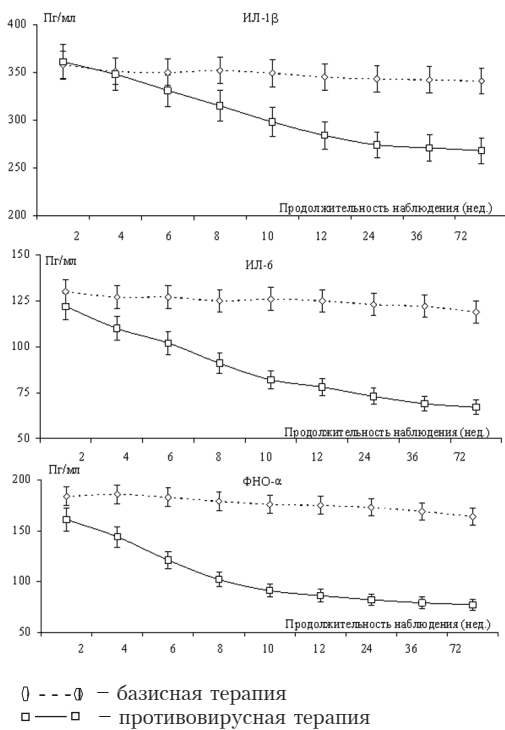


Рис. 1. Сравнительная динамика показателей ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α при базисной и противовирусной терапии.

лечение ($3,62 \pm 0,01$ ммоль/ч.л и $2,84 \pm 0,08$ ммоль/ч.л; $p=0,125$).

Иная тенденция прослеживалась при оценке уровня медиаторов ИНФ-α, ИНФ-γ. Зарегистрировано существенное их повышение после окончания ПВТ по сравнению с соответствующими значениями до лечения. У пациентов, получавших базисную терапию, показатели ИНФ-α, ИНФ-γ практически не изменялись (рис.2).

С учетом исхода лечения все больные были подразделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 34 (75,5%) человека, у которых наблюдался УВО (спустя 24 недели и далее более 2 лет после окончания лечения стойко отсутствовала HCV-РНК и показатели АлАТ были нормальными). 2-ю группу составили 11 (24,5%) больных с рецидивом HCV-инфекции (выявлялась HCV-РНК, зарегистрирован повторный подъем АлАТ). По данным первичного обследования не выявлено различий в изучаемых показателях медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИНФ-α, ИНФ-γ) в группах больных с разными результатами ПВТ.

Оценка динамики показателей медиа-

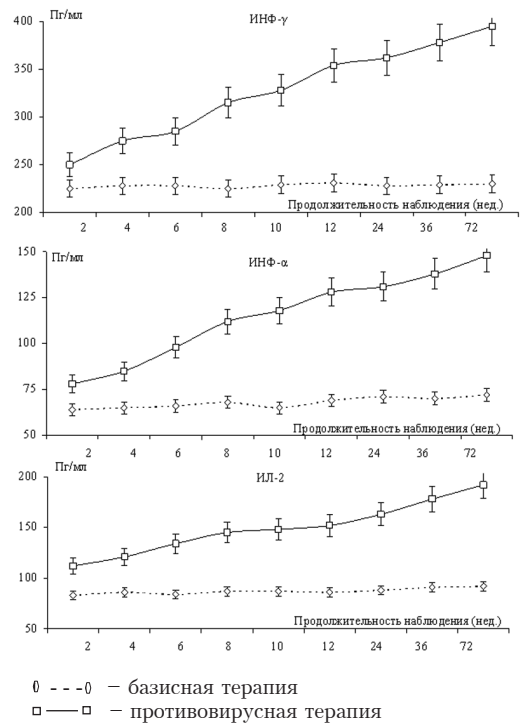


Рис. 2. Сравнительная динамика показателей ИНФ-γ, ИНФ-α у больных ХГС при базисной и противовирусной терапии.

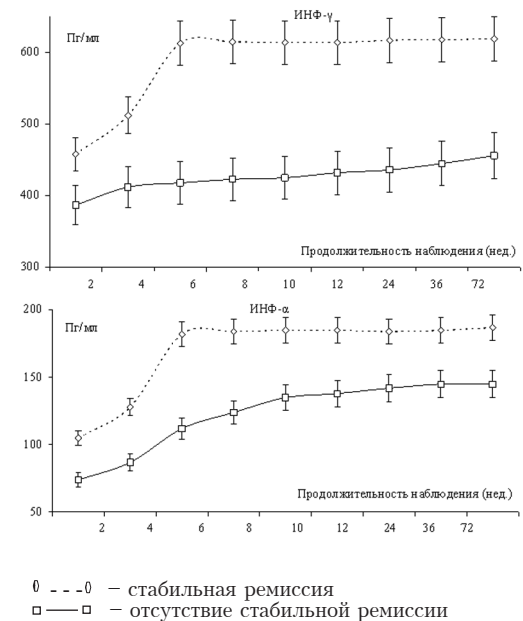


Рис. 3. Особенности динамики показателей ИНФ-γ и ИНФ-α у больных ХГС при разных результатах противовирусной терапии.

торов иммунного ответа у больных с УВО показала значительное повышение показателей ИНФ-γ и ИНФ-α на 4-й неделе

терапии (рис.3). У больных с последующим рецидивом отсутствовало существенное повышение уровня изучаемых медиаторов.

Таким образом, динамика ИНФ- α и ИНФ- γ через 4 недели терапии наряду с изменениями HCV-RНК может служить критерием прогнозирования УВО.

Эффективность ПВТ можно объяснить антифибротическим действием ИНФ- α и рибавирина, что связано с подавлением активности печеночных звездчатых клеток, снижением синтеза трансформирующего фактора роста, тканевых ингибиторов металлопротеиназ клетками макрофагально-фагоцитарной системы [5, 9]. У больных ХГС после окончания ПВТ было зарегистрировано существенное повышение уровня ИНФ- α , ИНФ- γ по сравнению с соответствующими значениями до лечения, что являлось результатом закономерных биологических механизмов взаимодействия противовирусных препаратов ИНФ- α и синтетических аналогов нуклеозидов с организмом человека. Помимо противовирусного действия (ингибция трансляции вирусных белков, нарушение транспорта вирусного генома) нами были подтверждены иммунорегуляторные эффекты противовирусных препаратов [2, 8]. Иммунорегулирующее действие ИНФ- α проявлялось в усилении экспрессии молекул HLA I класса, активации Th1-клеток, естественных киллеров, макрофагов. Рибавирин также действует на вирусную репликацию (угнетает активность вирусной полимеразы) и обладает выраженной иммунологической активностью: подавляет выработку ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, усиливает продукцию ИЛ-2, ИНФ- α , ИЛ-12, переключает дифференцировку Т-клеток в направлении Th1-лимфоцитов [6, 7].

Значительное повышение содержания ИНФ- α , ИНФ- γ у больных с УВО на 2-й неделе ПВТ характеризовало высокий эффекторный потенциал Th1-лимфоцитов, что способствует подавлению активной репликации вируса и его элиминации [2, 9]. Таким образом, динамика ИНФ- α , ИНФ- γ уже через 2 недели лечения может служить дополнительным критерием прогнозирования УВО в ранние сроки лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.–1998.–№2.–С.6–11.
2. Аруин Л.И. //Арх. патол.–1998.–№3.–С.22–26.
3. Буеверов А.О., Грязин А.Е., Ивашкин В.Т. и др.// Клин.мед.–2006.–№9.–С.12–15.
4. Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.–2000.–№6.–С.30–33.
5. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. // Врач.–2000.–№6.–С.4–7.
6. Ивашкин В.Т. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол.–2001.– №1.–С.7–13.
7. Львов Д.К., Самохвалов Е.И. // Вопр. вирусол.–1999.– №4.–С.157–161.
8. Brenner D.A. //J. Hepatol.–2001.–Vol.32.–P.32–38.
9. Berke G. // J. Immunol.–1999.–Vol.4.– P.32–40.
10. Chozari F.V. // Ann. Rev. Immunol.– 1998.– Vol.13.– P.29–60.
11. Crovatto M., Pozatto G. // Hematologica.– 2000.– Vol. 85.– P.356–361.
12. Edleston A., Mondelli M. // Hepatology.– 1999.– Vol.2.–P. 122–127.
13. Gowans E.J. // Sem. Liv. Dis. –2000.– Vol.1.– P. 85–102.
14. Koziel M.J. // J. Viral. Hepat.–1999.– Vol.4.– P. 31–41.

Поступила 19.12.06.

EVALUATION OF THE IMMUNE SYSTEM REACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C RECEIVING COMBINED ANTIVIRAL THERAPY

D.M. Sobchak

Summary

The cytokine spectrum was studied in 45 patients with chronic hepatitis C receiving combined antiviral therapy. 30 other patients with hepatitis C infection receiving basic therapy were monitored and were considered as the control group. In patients receiving combined antiviral therapy on the second week of treatment a more rapid decrease of IL-1 β , TNF- α was seen compared to the control group. This can be explained by the antifibrotic action of the α -interferon and ribavirin, which is linked to suppression of the hepatic star-shaped cells activity. After completion of the antiviral therapy a significant rise of IFN- α , IFN- γ was seen compared to the respective level before treatment. Beside the antiviral action also immunoregulative effects of antiviral therapy were established. A significant rise of IFN- α , IFN- γ in patients with a stable virological response on the second week of antiviral therapy can be considered as an early criteria of the effectiveness of antiviral therapy.