

ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА И РИСКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Д. С. Суханов¹, С. В. Оковитый², С. Н. Демидик³, А. К. Иванов⁴, М. Г. Романцов¹

В статье представлены результаты обследования 91 пациента с инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза. Установлено, что при исходном уровне IFN- γ (< 100 пг/мл) наблюдается более высокая частота развития лекарственного повреждения печени, что проявляется увеличением активности основных маркеров цитолиза. Применение индуктора интерферона — циклоферона — способствует положительной клинико-лабораторной динамики туберкулезного процесса, увеличивает уровень эндогенного IFN- γ (особенно при исходном уровне < 100 пг/мл) и ограничивает выраженность лекарственных гепатотоксических реакций.

Ключевые слова: туберкулез, IFN- γ , индукторы интерферона, гепатотоксичность, циклоферон

ВВЕДЕНИЕ

Вирулентные штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) способны прямо и/или опосредованно через стимуляцию продукции цитокинов нарушать баланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, усугубляя иммунную недостаточность. Тип иммунного ответа связан с преимущественным участием Т-хелперов 1-го (Th1) или 2-го (Th2) типа, которые различаются по спектру продуцируемых цитокинов и роли в стимуляции иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Т-хелперов 1-го типа, продуцирующих интерферон-гамма (IFN- γ), ведет к стимуляции функции цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов с развитием протекторного для туберкулеза клеточного типа иммунного ответа [5]. IFN- γ принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза при туберкулезной инфекции. Он является самым эффективным активатором макрофагов и дендритных клеток, повышает их антигенпрезентирующую функцию, увеличивая цитотоксичность всех типов клеток в отношении микобактерии туберкулеза [2]. Экспериментальными исследованиями показано, что недостаточ-

ная продукция IFN- γ ведет к неспособности организма ограничить рост и размножение внутриклеточных МБТ. В то же время в эксперименте показана выраженная антимикробная активность этого цитокина в отношении микобактерий, в том числе микобактерий туберкулезного комплекса [6].

Способность иммунокомпетентных клеток человека к продукции IFN- γ детерминирована генетически и связана с определенными аллелями HLA-DRB1, однако вопрос о влиянии этого цитокина на печень и интенсивность гепатотоксических реакций остается недостаточно освещенным [7, 8].

В связи с развитием туберкулеза на фоне иммунного дисбаланса в комбинированной терапии велико значение использования иммуностропных препаратов [4]. Перспективными иммуностропными препаратами являются индукторы интерферонов, представляющие семейство высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений. Одним из наиболее безопасных и эффективных низкомолекулярных индукторов интерферонов является препарат, производимый ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Россия), — циклоферон [меглумина (метилглюкамина) акридоацетат], относящийся к ранним индукторам интерферонов смешанного типа. Он является низкомолекулярным индуктором синтеза и характеризуется низкой токсичностью [3].

Цель исследования — оценка взаимосвязи уровня сывороточного IFN- γ и риска лекарственной гепатотоксичности у больных туберкулезом органов дыхания и эффективности применения циклоферона в составе комплексной противотуберкулезной терапии.

¹ Кафедра фтизиопульмонологии (зав. — проф. А. К. Иванов), кафедра инфекционных болезней (зав. — акад. РАМН Ю. В. Лобзин) ГОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.

³ Кафедра фтизиатрии (зав. — С. Б. Вольф) УО Гродненский государственный медицинский университет.

⁴ Отдел терапии туберкулеза легких (руководитель — проф. А. К. Иванов) ФГУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии.

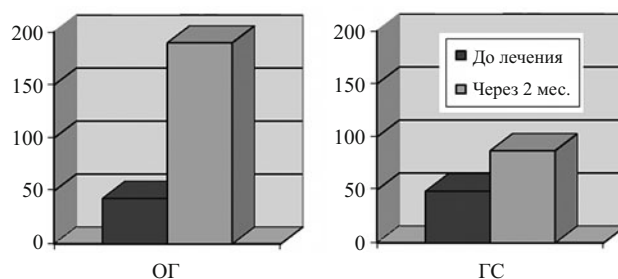
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на базе Гродненского областного клинического центра “Фтизиатрия” в 2009 – 2011 гг. Всего обследован 91 человек с распространенными формами туберкулеза легких. Они были рандомизированы с использованием метода “конвертов” на основную группу (ОГ) и группу сравнения (ГС). Пациенты ОГ ($n = 53$) на фоне этиотропной химиотерапии согласно стандартам дополнительно получали раствор циклоферона (125 мг/мл по 2 мл внутримышечно). Препарат назначали в первые 2 недели после поступления в стационар согласно инструкции по медицинскому применению. Пациенты ГС ($n = 38$) получали только противотуберкулезную химиотерапию согласно стандартным протоколам Республики Беларусь: а) при отсутствии множественной лекарственной устойчивости назначались 4 препарата основного ряда (изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол или стрептомицин) б) при наличии множественной лекарственной устойчивости химиотерапия назначалась с учетом чувствительности с использованием 4 – 5 препаратов основного и резервного ряда.

Пациенты ОГ и ГС существенно не отличались по возрастному и половому составу, характеристике туберкулезного процесса, режимам этиотропной терапии. Среди больных ОГ и ГС преобладали мужчины соответственно — 69 и 70,4 % ($p > 0,05$). Средний возраст обследованных ОГ $43,1 \pm 11,3$, ГС — $46,2 \pm 12,5$ года ($p > 0,05$). При поступлении в клинику у обследованных наблюдали следующие клинические формы туберкулеза легких: инфильтративный — 74,6 и 79,6 %, диссеминированный — 21,1 и 18,5 % соответственно в ОГ и ГС. Наличие полостей распада подтверждено при проведении томографии у 74,1 и 78,9 % пациентов ОГ и ГС. Бактериовыделители среди наблюдаемых групп составили 76 и 79,6 % соответственно. Выявлена высокая частота наличия множественной лекарственной устойчивости микобактерий — 46,3 и 41,9 % в ОГ и ГС, ($p > 0,05$). У всех пациентов при обследовании отсутствовали маркеры HBV и HCV-инфекции.

Всем больным проведена оценка выраженности цитолитического синдрома поражения печени — активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаргатаминотрансферазы (АсАТ) определялась при поступлении и ежемесячно в течение 4-х месяцев терапии. Кроме того, проводились рентгенологические (1 раз в 2 месяца) и бактериологические исследования. Концентрацию IFN- γ определяли до лечения (в течение первой недели) и через 2 месяца терапии методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Цитокин (Санкт-Петербург). Уровень внутрилабораторной нормы IFN- γ составил $194,1 (77,4 - 596,4)$ пг/мл.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 6.1. Уровень IFN- γ



Динамика уровня IFN- γ (пг/мл) у обследованных пациентов.

описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха. Статистический анализ данных проводили с использованием непараметрических методов (Т-критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что при распространенных формах туберкулезного процесса исходное содержание IFN- γ было в 1,36 раза ниже, чем у здоровых ($p_2 = 0,02$), составив $141,8(48,6 - 267,5)$ пг/мл, что явилось основанием для назначения циклоферона, как индуктора синтеза интерферонов этим пациентам.

При сравнительной оценке концентрации IFN- γ до и после 2-х месяцев лечения у пациентов ОГ и ГС установлены различные темпы его роста. Через 2 месяца его уровень у больных ОГ значительно вырос ($p = 0,004$), а у пациентов ГС достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Анализ индивидуальной динамики концентрации IFN- γ показал, что через 2 месяца терапии его увеличение отмечено у 60 % пациентов ОГ против 23,8 % в ГС. Наиболее значимое влияние циклоферона, как индуктора интерферонов отмечено в группе пациентов с исходно низким содержанием IFN- γ (< 100 пг/мл) (рисунок). На фоне терапии больных ОГ и ГС отмечаются различные темпы роста концентрации IFN- γ . Через 2 месяца его уровень у больных в ОГ возрос в 4,4 раза ($p = 0,01$), достигнув уровня у здоровых, а у пациентов в ГС — в 1,8 раза ($p > 0,05$).

При анализе динамики средних показателей индикаторных ферментов цитолиза установлено, что в группе с исходным уровнем INF- $\gamma < 100$ пг/мл повышение активности АлАТ в 2,18 раза от исходного уровня отмечалось уже к концу 2-го месяца терапии, превышая в 2 раза уровень здоровых лиц ($p < 0,05$), табл. 1. К концу 3-го месяца показатель несколько снизился, но сохранялся выше исходного уровня ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась и при анализе средней активности АсАТ, которая повышалась в 2,1 раза с конца 1-го месяца лечения. Частота повышения АлАТ в этой группе пациентов к концу 2-го месяца составила 36,5 %, повышенная активность АсАТ регистрировалась в 31,7 % случаев. За весь период наблюдения АлАТ повысилась у 34 (82,9 %) пациентов, АсАТ — у 29 (70,7 %).

В группе пациентов с исходным уровнем $IFN-\gamma > 100$ пг/мл (табл. 2) активность АлАТ повышалась к концу 2-го месяца терапии на 47 % от исходного уровня ($p > 0,05$), что в 1,5 раза меньше аналогичного показателя пациентов с исходно низким уровнем интерферона ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни). Активность АсАТ значимо не менялась на протяжении всего периода наблюдения, к концу 2-го и 3-го месяца уровень АсАТ превысил в 1,46 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни) аналогичный у пациентов с низкой концентрацией $IFN-\gamma$. Частота повышения активности АлАТ у этих пациентов к концу второго месяца терапии была в 3, а по уровню АсАТ — в 4 раза ниже чем у больных с низким уровнем $IFN-\gamma$.

При оценке средних показателей ферментов цитолиза в зависимости от исходного уровня $IFN-\gamma$ у больных в ОГ и ГС показано, что включение циклоферона в терапию туберкулеза способствует частичному снижению роста активности АлАТ и АсАТ, прежде всего у пациентов с низким исходным уровнем $IFN-\gamma$ (табл. 3, 4). К концу 1 – 2-го месяцев терапии активность АлАТ у больных ОГ была в 1,4 – 1,5 раза ниже, а АсАТ — в 1,5 раза ниже (табл. 3) в сравнении с пациентами, не получавшими циклоферон, на что ранее указывала А. В. Белянина, отмечая ограничение поражения печени на фоне применения препарата [1].

В группах пациентов с исходным уровнем $IFN-\gamma > 100$ пг/мл прослеживается та же тенденция ограничения поражения печени на фоне препарата, но с

Таблица 1. Показатели активности индикаторных ферментов печени у пациентов ($n = 41$) с исходным уровнем $IFN-\gamma < 100$ пг/мл

Показатель, МЕ/л	Сроки наблюдения, мес				
	исходно	1	2	3	4
АлАТ	26,89 ± 2,80	39,90 ± 4,10	58,58 ± 6,1*	48,26 ± 4,63*	45,12 ± 4,43*
АсАТ	16,27 ± 1,87	33,98 ± 3,82*	41,50 ± 4,22*	55,08 ± 4,98*	46,77 ± 5,25*

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона). Значения внутрилабораторной нормы АлАТ — 29,62 ± 3,12 МЕ/л, АсАТ — 22,28 ± 2,51 МЕ/л.

Таблица 2. Показатели активности индикаторных ферментов печени у пациентов ($n = 50$) с исходным уровнем $IFN-\gamma > 100$ пг/мл

Показатель, МЕ/л	Сроки наблюдения, мес				
	Исходно	1	2	3	4
АлАТ	27,66 ± 2,14	33,48 ± 3,67	40,12 ± 4,03	43,48 ± 4,23	44,46 ± 4,21*
АсАТ	23,50 ± 1,82	23,68 ± 2,45	28,41 ± 2,69	34,24 ± 3,47	37,17 ± 4,12*

* — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона).

Таблица 3. Показатели активности индикаторных ферментов печени у пациентов основной группы ($n = 24$) и группы сравнения ($n = 17$) с исходным уровнем $IFN-\gamma < 100$ пг/мл

Показатель, МЕ/л	Основная группа					Группа сравнения				
	Период наблюдения					Период наблюдения				
	исходно	1	2	3	4	исходно	1	2	3	4
АлАТ	31,42 ± 2,9	33,57 ± 3,81	47,17 ± 4,51*	41,37 ± 3,98	47,11 ± 5,21*	22,35 ± 2,07	46,22 ± 4,59*/**	69,98 ± 7,03 */**	55,14 ± 5,68 */**	43,24 ± 4,89 */**
АсАТ	14,21 ± 1,59	30,21 ± 3,77*	33,78 ± 3,21*	51,94 ± 5,58 *	48,32 ± 5,12 *	18,33 ± 2,0	37,74 ± 3,94*	49,22 ± 4,76*/**	58,22 ± 6,21*	45,21 ± 4,94*

Примечание. Здесь и в табл. 4 различия достоверны: * — по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$, Т-критерий Вилкоксона); ** — между группами ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 4. Показатели активности индикаторных ферментов печени у пациентов основной группы ($n = 29$) и группы сравнения ($n = 21$) с исходным уровнем $IFN-\gamma > 100$ пг/мл

Показатель, МЕ/л	Основная группа					Группа сравнения				
	Период наблюдения					Период наблюдения				
	исходно	1	2	3	4	исходно	1	2	3	4
АлАТ	28,37 ± 2,63	31,25 ± 3,07	35,66 ± 3,74	40,02 ± 3,99	46,27 ± 5,03*	26,94 ± 2,12	35,71 ± 3,94	44,69 ± 4,85 */**	46,93 ± 4,86 *	42,65 ± 4,06 *
АсАТ	24,11 ± 1,85	22,13 ± 2,45	26,74 ± 2,11	30,95 ± 3,86	36,12 ± 3,83	22,89 ± 1,12	25,22 ± 2,37	30,08 ± 2,13	37,52 ± 3,92*	38,21 ± 4,02 *

меньшей степенью выраженности (табл. 4). Средняя активность АЛАТ в течение периода наблюдения на фоне включения циклоферона была на 14,3 – 25,3 % ниже, АсАТ на 14,2 – 21,2 % чем у пациентов, не получавших препарат.

Частота выявления повышенной активности АЛАТ у пациентов с исходным уровнем $INF-\gamma > 100$ пг/мл к концу 2-го месяца терапии составила 33,3 % против 41,2 % у больных в группе сравнения. В тот же срок наблюдения частота повышенной активности АсАТ в ГС в 2,26 раза превысила аналогичный показатель больных основной группы. В группе пациентов с $INF-\gamma > 100$ пг/мл значимых различий в частоте регистрации повышенной активности цитолитических ферментов не было.

При анализе некоторых компонентов эффективности стационарного лечения установлено, что более быстрая (до 1-го месяца) ликвидация интоксикационного синдрома наблюдалась у больных в ОГ у 43,7 %, против 23,3 % у пациентов в ГС. Прекращение бактериовыделения в срок до 4 месяцев подтверждено бактериологическим методом у 69,8 % пациентов в основной группе, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 44,8 % ($p = 0,02$). При выписке из стационара негативация мокроты наблюдалась у 86,1 и 68,9 % больных соответственно. Закрытие полостей распада в легких достигнуто у 65,8 % пациентов ОГ и у 53,6 % ГС. При этом следует отметить, что в основной группе больных закрытие полостей происходило в более ранние сроки: до 4-х месяцев — в 38,6 % случаев, в группе сравнения лишь в 25 %. Положительная динамика очагово-инфильтративных изменений к 4-м месяцам терапии наблюдалась у 78,1 % пациентов ОГ и 47,4 % больных ГС ($p = 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Исходно низкий уровень $INF-\gamma (< 100$ пг/мл) у больных туберкулезом органов дыхания повышает риск возникновения лекарственной гепатотоксичности, что требует назначения гепатотропных средств.

2. Индуктор интерферонов циклоферон, увеличивая концентрацию $INF-\gamma$ у пациентов с исходно низким его уровнем, способствует более быстрому регрессу клинико-лабораторных проявлений интоксикационного синдрома, позитивной рентгенологической и бактериологической динамики.

3. Циклоферон у больных туберкулезом на фоне исходно низкого уровня эндогенного интерферона ограничивает выраженность поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Белянина, *Автореф. дисс. к.м.н.*, Санкт-Петербург (2009).
2. С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, *Цитокины*, СПб (2008), сс. 425 – 430.
3. Л. Л. Лазаренко, *Методы иммунокорректирующей терапии при прогрессирующем туберкулезе легких. Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
4. В. А. Стаханов, *Применение неспецифической иммунотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Пособие для врачей*, Москва (2006).
5. *Туберкулез, Особенности клинического течения и возможности фармакотерапии на современном этапе: рук. для врачей*, А. К. Иванова, М. Г. Романцова (ред.), 2-е изд., Тактик-Студио, Санкт-Петербург (2010).
6. К. М. Antoniou, E. Ferdoutsis, D. Bouros, *Chest*, **123**(1), 209 – 216 (2003).
7. M. Biburger, G. Tiegs, *J. Immunol.*, **175**(3), 1540 – 50 (2005).
8. P. Selvaraj, D. Nisha Rajeswari, M. S. Jawahar, *PR Narayanan-Tuberculosis (Edinb) Nov*, **87**(6), 544 – 50 (2007).

Поступила 04.10.11

RELATIONSHIP BETWEEN THE ENDOGENOUS INTERFERON $INF-\gamma$ LEVEL AND RISK OF HEPATOTOXIC LIVER DAMAGE IN TUBERCULOSIS PATIENTS

D. S. Sukhanov¹, S. V. Okovityi², S. N. Demidik³, A. K. Ivanov⁴, and M. G. Romantsov¹

¹ Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

² St. Petersburg State Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

³ Grodno State Medical University, ul. Gor'kogo 80, Grodno, 230015, Belarus

⁴ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ligovskii prosp. 2, St. Petersburg, 191036, Russia

Results of investigation in a group of 91 patients with infiltrative and disseminative forms of tuberculosis are presented. It is established that, at an initial level of $INF-\gamma$ below 100 pg/ml, a higher frequency of development of the drug-induced liver injury takes place as manifested by increasing activity of the basic markers of cytotoxicity. Administration of the interferon inducer (cycloferon) favors positive clinical and laboratory dynamics of the tubercular process, increases the level of endogenous $INF-\gamma$ (especially for an initial level below 100 pg/ml), and restricts the expression of drug-induced hepatotoxicity reactions.

Key words: Tuberculosis, $INF-\gamma$, interferon inducers, hepatotoxicity, cycloferon