

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАВШИХ ЭТИОТРОПНУЮ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Д. К. Васильева, Л. Г. Горячева, Н. Е. Монахова¹

Изучены особенности иммунного ответа детей с хроническим гепатитом С, получавших этиотропную и патогенетическую терапию. Показано, что проводимая противовирусная терапия сопровождается стимуляцией иммунного ответа за счет синтеза цитокинов (IL-4, IFN- α , γ) с сохранением повышенной продукции IFN- α более 2-х лет после завершения курса лечения. У детей, получавших ранее индуктор интерферона циклоферон в течение 12 месяцев, сохраняется высокий уровень продукции IFN- α , обеспечивая противовирусную защиту. Фитотерапия не оказывала влияния на продукцию цитокинов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цитокины, циклоферон, фитотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе HCV — инфекции особый интерес представляют закономерности продукции основного фактора естественной противовирусной защиты интерферона- α (IFN- α), основного медиатора клеточного ответа Th1 — интерферона- γ (IFN- γ) и основного цитокина Th2 — интерлейкина-4 (IL-4) [4]. Проведенное ранее в отделе вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ “НИИ детских инфекций ФМБА России” иммунологическое исследование по изучению продукции данных цитокинов выявило существенные различия в зависимости от возраста больных и длительности заболевания [1]. Так, у большинства больных хроническим гепатитом С (ХГС) было установлено подавление продукции IFN- α . Причем, максимальное его снижение определялось у детей раннего возраста. В дальнейшем, с течением болезни, клеточное звено иммунной защиты постепенно активизировалось, и уровень IFN- α имел тенденцию к нормализации. У детей младшего и среднего возраста также имело место резкое угнетение продукции IFN- γ и стимуляция синтеза IL-4, что приводило к инверсии баланса IFN- γ /IL-4, свидетельствующей об активации гуморального Th2 иммунного ответа. У больных-подростков регистрировалась стимуляция не только IFN- α , но и IFN- γ при снижении ответа клеток-продуцентов IL-4. Это способствовало дальнейшей активации Th1-клеток. С одной стороны, экспрессия ответа Th1 увеличивает шанс больного на выздоровление, но с другой — усиливает воспалительное повреждение печеночной ткани, ускоряя развитие фиброза печени [1, 3]. Все используемые в противовирусной терапии (ПВТ) препараты в той или иной мере оказывают влияние на иммунную систему. Терапия большими дозами рекомбинантного IFN- α является достаточно “жесткой”. Введение экзогенных IFN всегда сопровождается рядом побочных

эффектов. Интоксикационный и пирогенный эффекты — результат действия провоспалительных цитокинов. Естественным результатом такого лечения является повышение уровня IFN- α в крови больного независимо от конечного результата ПВТ. Положительный же клинический и вирусологический эффект зависит от исходного уровня ряда цитокинов, в частности IFN- γ , и сопровождается активацией его синтеза, т.е. существенным сдвигом баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th1. Однако при лечении такой эффект не всегда имеет место, нередко регистрируется одновременная стимуляция Th1 и Th2 с усилением синтеза IFN- γ и IL-4, которая не создает оптимального баланса Th1/Th2-ответов, необходимого для контроля репликации вирусов. В исследованиях, ранее проведенных в отделе [5], установлено, что после курса IFN-терапии, независимо от его влияния на инфекцию, продолжала сохраняться циркуляция в крови больших количеств IFN- α . Длительность этой циркуляции неизвестна. В связи с этим представляет интерес изучение уровня IFN- α , IFN- γ и IL-4 у больных ХГС, получивших курсы ПВТ, в динамике в течение нескольких лет.

Цель исследования — оценить влияние противовирусной и патогенетической терапии на иммунный статус детей, больных ХГС. Для этого предполагалось изучить влияние противовирусной терапии на иммунный статус детей, больных ХГС по динамике цитокинов (INF- γ , INF- α , IL-4); охарактеризовать по динамике спектра цитокинов (INF- γ , INF- α , IL-4) особенности иммунного ответа у детей с ХГС, получивших в качестве патогенетической терапии фитотерапию.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ФГУ “НИИДИ ФМБА России” проведено обследование 38 детей с хронической HCV-инфекцией. Представлен ряд иммунологических показателей в 2-х группах.

Дети, получавшие курс INF- α — 19 чел. Для лечения была использована монотерапия короткоживущим препаратом IFN- α . Кратность и способ введения были

¹ Отдел вирусных гепатитов и болезней печени (руководитель — Л. Г. Горячева), ФГУН “НИИ детских инфекций” ФМБА, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9.

Таблица 1. Состав фитосбора и частота встречаемости растений

Лекарственное растение	Частота встречаемости в сборе, %
Солодка	95,8 ± 4,0
Зверобой	91,7 ± 5,6
Шиповник	87,5 ± 6,7
Бессмертник	83,3 ± 7,6
Береза	79,2 ± 8,3
Пижма	70,8 ± 9,3
Крапива	66,6 ± 9,6
Кукурузные рыльца	58,3 ± 10,0
Золотарник	45,8 ± 10,2
Цикорий	37,5 ± 9,8

стандартными: препарат IFN- α применялся подкожно или внутримышечно, 3 раза в неделю. Срок наблюдения составил 3 года.

Дети, получавшие курс фитотерапии — 19 чел. Пациенты были отобраны с сохраняющейся репликацией вируса и низкой или минимальной биохимической активностью процесса, получавшие индуктор интерферона — циклоферон (125 мг/мл) в дозе 10 мг/кг массы внутримышечно по базовой схеме 1,5 года назад.

Подбор патогенетической терапии осуществлялся с учетом характера жалоб, наличия сопутствующей патологии группой клинической и экспериментальной фитотерапии Института мозга человека РАМН им Н. П. Бехтерева (руководитель — О. Д. Барнаулов). Использовали сухое сырье, применяемое внутрь ежедневно после предварительного настоя. Длительность терапии 6 – 12 месяцев.

Состав фитосбора представлен в табл. 1.

Исследование иммунного статуса (IL-4, TNF- α , IFN- α , IFN- γ) выполнено в лаборатории иммунологических исследований ФГУ “НИИДИ ФМБА России” (руководитель — Г. Ф. Железникова) стандартным методом твердофазного ИФА, с использованием тест-систем производства ЗАО “Вектор-Бест”, ООО “Цитокин” (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный уровень IFN- α у пациентов, включенных в исследование, был низким (табл. 1). Это объясняется тем, что на момент начала лечения более половины де-

тей данной группы были моложе 10 лет. В ходе лечения и в течение первого года после его завершения продукция IFN- α возрастала в 55 – 60 раз. Однако установлено, что спустя 2 года после окончания ПВТ сохранялся повышенный уровень данного цитокина, он превышал норму более чем в 4 раза у большинства пациентов. Синтез IFN- γ возрастал в 6 – 7 раз, но на момент последнего исследования уровень его вернулся к исходным показателям. Отчетлива тенденция к снижению Th2-клеточного иммунного ответа, о чем свидетельствовало продолжающееся выравнивание коэффициента соотношения Th1/Th2, происходящее уже в более отдаленное время (с 0,4 до 0,9).

Актуальным является вопрос коррекции патологических изменений у лиц, инфицированных вирусом гепатита С, особенно у пациентов, у которых невозможно проведение ПВТ по медицинским показаниям или экономическим причинам, а также у лиц, не ответивших на проведенную ранее стандартную ПВТ. Одним из возможных путей коррекции является фитотерапия.

Изучение иммунологических показателей (IFN- α , IFN- γ , IL-4 и IFN- γ /IL-4) у больных 2 группы выявило, что все они имели достаточно высокий исходный уровень IFN- α . Этот факт может быть объяснен тем, что все дети из данной группы ранее получали ранний индуктор интерферона смешанного типа циклоферон. В ходе проведения фитотерапии значимого изменения изучаемых показателей не происходило (табл. 2). Можно лишь отметить тенденцию к снижению всех показателей и росту коэффициента между цитокинами Th1- и Th2-ответа. Однако группа обследованных больных не в полной мере была однородной, в нее вошли дети как с высоким уровнем IFN- γ , так и с низким (или нормальным).

Принимая во внимание то, что высокий уровень IFN- γ — один из прогностических критериев эффекта IFN-терапии, была проанализирована динамика цитокинов отдельно в этих двух группах (табл. 3).

Как видно из табл. 4 в группе с высоким уровнем IFN- γ изначально близкое к норме соотношение IFN- γ /IL-4 в ходе лечения не изменялось. В группе больных с исходно более низкими показателями IFN- γ имелась тенденция к угнетению продукции IL-4, что приводило к восстановлению баланса Th1/Th2-клеток. У ряда больных имел место и более выраженный эф-

Таблица 2. Динамика уровня цитокинов IFN- α , IFN- γ и IL-4 у детей, больных ХГС, при лечении препаратом IFN- α (n = 19)

Период обследования	Пг/мл			
	IFN- α	IFN- γ	IL-4	IFN- γ /IL-4
До лечения	3,1 ± 1,8	13,9 ± 5,9	25,2 ± 8,4	0,4
По окончании терапии	182 ± 39*	66,0 ± 15,0*	81,4 ± 9,8*	0,8
Через 6 – 9 мес после окончания терапии	164 ± 33,7*	78,0 ± 13,0*	133,4 ± 12,3*	0,6
Через 2 года после окончания терапии	45,8 ± 9,3*	13,5 ± 3,1	15,0 ± 4,2	0,9

* — показатели, существенно отличающиеся от нормы.

Таблица 3. Динамика уровня цитокинов IFN- α , IFN- γ и IL-4 у детей, больных ХГС, при фитотерапии ($n = 19$)

Период обследования	IFN- α	IFN- γ	IL-4	IFN- γ /IL-4
	Пг/мл			
До фитотерапии	31,3 \pm 8,1	17,8 \pm 5,3	22,7 \pm 5,8	0,78
После фитотерапии	23,4 \pm 5,7	15,6 \pm 4,6	16,0 \pm 5,2	0,95

Таблица 4. Динамика уровня цитокинов при фитотерапии больных ХГС с исходно разным уровнем IFN- γ ($n = 19$)

Уровень IFN- γ	IFN- α		IFN- γ		IL-4		IFN- γ /IL-4	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
высокий	19,8 \pm 5,8*	17,1 \pm 4,8	28,6 \pm 8,2*	21,7 \pm 6,6*	26,3 \pm 8,6*	21,0 \pm 7,6*	1,1	1,1
низкий	50,5 \pm 13,3*	55,4 \pm 9,3*	4,3 \pm 1,5	4,8 \pm 1,9	9,9 \pm 4,2	6,8 \pm 2,7	0,4	0,7

* — показатели, существенно ($p < 0,05$) отличающиеся от здоровых.

факт в отношении отдельных показателей, но значительно слабее, чем при ПВТ. Тем не менее он всегда был направлен на нормализацию равновесия между цитокинами, ответственными за клеточный и гуморальный иммунный ответ. В то же время при лечении IFN это не всегда достигалось. В доказательство сказанному приводим в качестве примеров индивидуальную динамику цитокинов больных ХГС, находившихся как на терапии IFN- α , так и на фитотерапии (табл. 4.). Несмотря на наличие изменений в уровне цитокинов при фитотерапии, они были несравнимо менее выражены, чем при ПВТ. Существенно не влияя на иммунный ответ, невозможно ожидать радикального изменения в активности вирусного процесса.

Полученные данные еще раз подтверждают [2], что фитотерапия оказывает свое действие, мягко влияя на иммунологическую реактивность, что, безусловно, может проявляться снижением воспалительной активности в печени, а также восстановлением нарушенных функций других органов и систем.

Таким образом, применение фитотерапии у детей с хроническими вирусными гепатитами обосновано патогенетически и способно уменьшать биохимическую активность ХГ, но не приводит к эрадикации самого вируса. Использование фитосредств показано пациентам с ограничениями в применении стандартной ПВТ и/или не ответившим на ее применение.

ВЫВОДЫ

1. Проводимая противовирусная терапия у детей, больных хроническим гепатитом С, сопровождается стимуляцией иммунного ответа, проявляющееся усилением синтеза ряда цитокинов (IL-4, IFN- α , IFN- γ) с сохранением повышенной продукции IFN- α более двух лет после завершения курса лечения.

2. У детей, получавших ранее индуктор интерферона циклоферон в течение 12 месяцев, сохраняется высокий уровень продукции IFN- α , обеспечивая противовирусную защиту.

3. Применение фитотерапии у детей, страдающих хронической HCV-инфекцией, не оказывает влияния на продукцию цитокинов IFN- α , IFN- γ и IL-4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Г. Горячева, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, СПб. (2005).
2. В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская и др., *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*, **3**, 70 – 75 (2009).
3. М. М. Котович, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (2003).
4. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева и др., *Антибиот. и химиотер.*, **3 – 4**(55), 45 – 54 (2010).
5. И. В. Шилова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, СПб. (2003).

Поступила 04.05.11

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE TO ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

D. K. Vasil'eva, L. G. Goryacheva, and N. E. Monakhova

Research Institute of Infant Infections, ul. Prof. Popova 9, St. Petersburg, 197376, Russia

Features of the immune response of children with chronic hepatitis C to the antiviral and pathogenetic therapy have been studied. It is shown that the antiviral therapy is accompanied by stimulation of the immune response as manifested by the synthesis of cytokines (IL-4, IFN- α , IFN- γ) with retention of increased production of IFN- α for more than two years after the end of the course of treatment. In children that previously received interferon inductor (cycloferon) for 12 months, high level of IFN- α production is retained, which ensures antiviral protection. Phytotherapy did not influence the production of cytokines.

Key words: Chronic hepatitis C, cytokines, cycloferon, phytotherapy