

ТИПИ ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В

Т.І. Лядова

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

У хворих на ГГВ виявлено три типи імунного реагування, що визначаються характером відповіді основних регуляторних цитокінів: нормореактивний, дисоціативний і гіпореактивний, які перебувають у тісному взаємозв'язку зі ступенем тяжкості, клінічними проявами та наслідками захворювання. Одержані результати дозволяють рекомендувати необхідність комплексного обстеження хворих на ГГВ із визначенням маркерів активної вірусної реплікації (а саме ДНК HBV) та рівня основних регуляторних цитокінів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий вірусний гепатит В, цитокіни, типи імунного реагування

У структурі інфекційних захворювань проблема вірусних гепатитів (ВГ) є однією з найбільш актуальних [1, 5, 8, 15, 17]. Крім самостійного клінічного значення ГВ є однією з основних причин формування хронічних захворювань печінки. Не можна не брати до уваги той факт, що високий рівень захворюваності, тривалий перебіг хвороби із затяжним періодом реконвалесценції і серйозними залишковими явищами зумовлює істотні матеріальні збитки через витрати на лікування даного захворювання [3, 5, 6].

Попри успіхи, досягнуті в удосконаленні діагностики ГВ, значна кількість питань і дотепер залишаються невирішеними. Зокрема, незважаючи на дослідження, які присвячені вивченню етіології, патогенезу, особливостей імунітету при ГВ, фактори, що зумовлюють запуск каскаду імунологічних реакцій, які призводять до повноцінної санації організму від гепатотропних вірусів, залишаються недостатньо вивченими. Крім того, не до кінця встановлені істинні механізми цитолізу гепатоцитів [7, 9, 13].

Провідну роль в ініціації реакцій клітинної і гуморальної ланок імунітету, як відомо, відіграє викид активованими макрофагами регуляторних цитокінів – фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). ІЛ-1 β належить роль в активації Т-лімфоцитів, які можуть запускати клітинну і гуморальну імунну відповідь. Від збалансованості цих двох основних компонентів залежить перебіг і результат інфекційного процесу [7, 9, 13].

Відомо, що завершення імунної відповіді при вірусних інфекціях також залежить від формування в остаточному результаті повноцінної антитільної відповіді, яка визначається диференціюванням В-лімфоцитів, прямо активованих ІЛ-6. Незважаючи на те, що

більшість патогенетичних механізмів дії ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-2 та ІЛ-4 добре вивчені, роль та вплив цих регуляторних цитокінів на перебіг та наслідки гострого вірусного ГВ (ГГВ) вивчена недостатньо [7, 10, 11, 22].

У зв'язку з вищезазначеним, метою дослідження було прогнозування клінічного перебігу, тяжкості та наслідків ГГВ на підставі вивчення динаміки прозапальних і протизапальних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-2 та ІЛ-4.

Схарактеризувати динаміку рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих на ГГВ і виявити зв'язок із клінічними проявами і наслідками хвороби.

На підставі отриманих даних виявити типи імунного реагування у хворих на ГГВ і дати рекомендації щодо їх практичного використання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати даної роботи базуються на клінічному спостереженні і обстеженні 127 хворих на ГГВ віком від 16 до 60 років. З них жінок було 55, чоловіків – 72. В основному переважали особи молодого та середнього віку – 116 (91,3%) і лише 11 осіб були старші 51 року (8,7%). Відповідно до тяжкості перебігу хвороби пацієнти були розподілені наступним чином: хворі з легким перебігом – 67 осіб (52,7%), із середньотяжким – 60 (47,3%). На підставі детально зібраного анамнезу життя та хвороби, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у обстежених хворих на ГГВ була виключена супутня патологія, яка б могла суттєво вплинути на результати досліджень. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб – донорів крові, віком від 18 до 34 років. З них чоловіків – 16, жінок – 4, в анамнезі яких були відсутні супутні та хронічні захворювання.

Діагноз ГГВ було підтверджено шляхом виявлення у сироватці специфічних HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем НВО "Диагностические системы" (Росія). Виключення мікст-гепатитів здійснювалося на підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А і С (анти-HAV Ig M, анти-HCV (сум.)).

Для дослідження сироваткового рівня ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 використовували тест-системи ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника.

Забір крові для дослідження проводили двічі у процесі хвороби: у періоді розпалу та в періоді реконвалесценції.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми STATISTIKA for Windows (Stat Soft Inc, США) на комп'ютері із процесором Pentium II Celeron 850 PPGA. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Оцінка вірогідності різниць середніх величин у порівнювальних групах (p) проводилася за допомогою критерію Стюдента-Фішера (t). Розходження вважалися вірогідними при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У ході аналізу отриманих даних динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у 122 хворих із генотипом D вірусу ГВ і 5 хворих з генотипом A було виявлено три типи імунного реагування: нормореактивний тип (помірне підвищення прозапальних цитокінів та цитокінів T α 1 і T α 2 типу) – I

серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBc IgM,

тип; дисоціативний тип (високі показники прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів T α 1 і T α 2) – II тип; гіпореактивний тип (низькі концентрації як прозапальних, так цитокінів T α 1 і T α 2) – III тип. Відповідно до типу імунного реагування виділялись окремі групи хворих із різним ступенем тяжкості ГГВ. Хворих із нормореактивним типом імунної відповіді з легким перебігом ГГВ (1 група) було 51 (41,8%), із середньотяжким перебігом (2 група) – 50 (41%). Хворих із дисоціативним типом реагування з легким перебігом (3 група) було 12 (9,8%), із середньотяжким (4 група) – 9 (7,4%). У 5-ти хворих із гіпореактивним типом реагування імунної відповіді (5 група) перебіг ГГВ був легким у 3-ьох пацієнтів і у 2-ох хворих було діагностовано субклінічний перебіг захворювання.

Результати динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом реагування імунної відповіді у розпалі захворювання представлені у табл. 1.

При вивченні вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді виявлені розбіжності всіх показників у досліджуваних групах порівняно з нормою. Так, у розпалі ГГВ відзначено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня ІЛ-1 β у хворих з легким перебігом у 3,8 рази – $136,37 \pm 12,4$ пкг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих із середньотяжким перебігом рівень ІЛ-1 β перевищував у 5,7 рази і складав $202,83 \pm 15,4$ пкг/мл ($p < 0,05$). Показники рівнів ІЛ-1 β між групами із різним перебігом ГГВ також відрізнялися статистичною вірогідністю.

Таблиця 1

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у розпалі ГГВ (M $\pm$ m)

Групи	ІЛ-1 β (пкг/мл)	ФНП- α (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=51)	$136,37 \pm 12,4^*$	$59,01 \pm 5,4^*$	$20,08 \pm 2,3^*$	$131,1 \pm 10,5^*$	$83,18 \pm 4,9^*$
Середньотяжкий перебіг (n=50)	$202,83 \pm 15,4^{*1}$	$74,4 \pm 6,2^{*1}$	$21,15 \pm 2,3^*$	$205,7 \pm 13,7^{*1}$	$111,8 \pm 7,6^{*1}$
Контроль (n=20)	$35,49 \pm 3,1$	$37,83 \pm 2,7$	$4,85 \pm 1,1$	$38,26 \pm 1,5$	$18,73 \pm 1,5$

* – $p < 0,05$ стосовно контрольної групи; ¹ – $p < 0,05$ між показниками порівнюваних груп.

Рівень ФНП- α у цей період також підвищувався до $59,01 \pm 5,4$ пкг/мл ($p < 0,05$) у хворих із легким перебігом, тоді як у хворих із середньотяжким перебігом рівень даного показника складав $74,4 \pm 6,2$ пкг/мл ($p < 0,05$) відносно контрольної групи. Показники концентрації ФНП- α у хворих із різним перебігом ГГВ відрізнялися статистичною вірогідністю ($p < 0,05$).

Середні рівні ІЛ-6 у хворих 1-ї групи у

розпалі хвороби також підвищувалися до $20,08 \pm 2,3$ пкг/мл ($p < 0,05$), що у 4 рази перевищувало такі у контрольній групі, тоді як у хворих 2-ї групи рівень ІЛ-6 у 4,4 рази перевищував аналогічні показники і складав $21,15 \pm 2,3$ пкг/мл ($p < 0,05$). Але при порівнянні результатів дослідження між групами статистичної вірогідності не отримано ($p > 0,05$).

При аналізі сироваткових рівнів цитокінів

Tx1 і Tx2 спостерігалась аналогічна динаміка. Рівень ІЛ-2 у хворих із легким перебігом у розпалі захворювання перевищував показники групи контролю у 3,4 ($20,08 \pm 2,3$ пкг/мл, $p < 0,05$), а у хворих із середньотяжким перебігом – у 5,4 ($205,7 \pm 13,7$ пкг/мл, $p < 0,05$) рази. Рівні ІЛ-2 у групах із різним перебігом ГГВ також відрізнялися статистичною вірогідністю ($p < 0,05$).

Аналогічна динаміка мала місце стосовно протизапального цитокіна ІЛ-4, рівні якого у розпалі хвороби підвищувалися як у хворих

1-ої, так і 2-ої групи – $83,18 \pm 4,9$ і $111,8 \pm 7,6$ пкг/мл ($p < 0,05$), що перевищувало показники контрольної групи у 4,4 і майже у 6 раз, відповідно. Статистична вірогідність отриманих результатів відзначалася при їх порівнянні у хворих із різним ступенем тяжкості ГГВ.

Динаміка сироваткових рівнів основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції представлена у табл. 2.

Таблиця 2

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції ($M \pm m$)

Групи	ІЛ-1 β (пкг/мл)	ФНП- α (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=51)	$117,18 \pm 11,1^*$	$55,97 \pm 4,9^*$	$15,95 \pm 1,7^*$	$83,95 \pm 5,9^*$	$69,96 \pm 4,9^*$
Середньотяжкий перебіг (n=50)	$143,76 \pm 10,5^{*1}$	$65,1 \pm 5,1^{*1}$	$17,02 \pm 2,0^*$	$153,15 \pm 8,2^{*1}$	$93,13 \pm 5,5^{*1}$
Контроль (n=20)	$35,49 \pm 3,1$	$37,83 \pm 2,7$	$4,85 \pm 1,1$	$38,26 \pm 1,5$	$18,73 \pm 1,5$

* – $p < 0,05$ стосовно контрольної групи; 1 – $p < 0,05$ між показниками порівнюваних груп.

При оцінці отриманих результатів прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції виявлено їхнє помірне зниження відносно періоду розпалу, проте досліджувані показники були ще досить високими і значно відрізнялися від таких у контрольній групі. Так, рівень ІЛ-1 β у хворих із легким перебігом складав $117,18 \pm 11,1$ пкг/мл ($p < 0,05$), тоді як у хворих із середньотяжким перебігом – $143,76 \pm 10,5$ пкг/мл ($p < 0,05$ по відношенню до аналогічних показників контрольної групи). Причому у хворих із середньотяжким перебігом концентрація ІЛ-1 β , на відміну від легкого, була досить високою ($p < 0,05$).

Аналогічною динамікою характеризувалися показники і ФНП- α , які мали тенденцію до зниження в періоді реконвалесценції, але все ще перевищували показники контролю – у 1,5 рази у хворих 1-ої групи – $55,97 \pm 4,9$ пкг/мл ($p < 0,05$), та у 1,7 рази у хворих 2-ої групи – $65,1 \pm 5,1$ пкг/мл ($p < 0,05$). Статистична вірогідність спостерігалась також між показниками у хворих із легким та середньотяжким перебігом хвороби.

Подібна тенденція відзначалася і при дослідженні динаміки ІЛ-6. Сироваткова концентрація даного цитокіну складала $15,95 \pm 1,7$ пкг/мл у хворих із легким перебігом і $17,02 \pm 2,0$ пкг/мл у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ ($p < 0,05$ порівняно з показниками групи контролю).

Рівні ІЛ-2 та ІЛ-4 у періоді реконвалесценції також мали тенденцію до зниження відносно аналогічних показників у

періоді розпалу ГГВ, однак також ще значно перевищували показники контрольної групи. Так, рівень ІЛ-2 у хворих 1-ої групи складав $83,95 \pm 5,9$ пкг/мл ($p < 0,05$), що у 2,2 рази перевищувало показники групи контролю, тоді як у хворих 2-ої групи – $153,15 \pm 8,2$ пкг/мл, ($p < 0,05$), що у 4 рази перевищувало показники контролю. Відрізнялися вони статистичною вірогідністю ($p < 0,05$) і при порівнянні в групах із різним ступенем тяжкості.

Концентрація ІЛ-4 знижувалася як у хворих з легким ($69,96 \pm 4,9$ пкг/мл $p < 0,05$), так і у хворих із середньотяжким перебігом ($93,13 \pm 5,5$ пкг/мл, $p < 0,05$). Не була виключенням статистична вірогідність показників у групах із різним ступенем тяжкості ГГВ ($p < 0,05$).

Таким чином, при дослідженні динаміки основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді спостерігалось підвищення сироваткової концентрації усіх досліджуваних показників пропорційно до тяжкості перебігу захворювання у розпалі ГГВ із тенденцією до зниження у періоді реконвалесценції.

Динаміка рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді представлена у табл.3.

Аналізуючи дані, які згруповані у таблиці, можна відмітити, що у хворих із даним типом імунного реагування спостерігалася низька продукція цитокінів Tx1 і Tx2 типу, а саме ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4, тоді як рівні прозапальних цитокінів підвищувалися пропорційно до тяжкості перебігу процесу.

Так, сироваткова концентрація ІЛ-1 β у хворих із легким перебігом у розпалі ГГВ підвищувалася і складала 143,36 $\pm$ 11,1 пкг/мл ($p<0,05$), що у 4 рази перевищувало показники контрольної групи, тоді як у хворих із середньотяжким перебігом – 208,28 $\pm$ 16,8 пкг/мл ($p<0,05$), що у 5,9 рази перевищувало аналогічні показники у вірогідністю як із показниками контрольної групи, так і між собою ($p<0,05$).

Динаміка іншого прозапального цитокіну – ІЛ-6 також була стереотипною. У гострому періоді відзначалося підвищення показників до 21,31 $\pm$ 2,6 пкг/мл ($p<0,05$), у хворих із легким і до 23,12 $\pm$ 2,8 пкг/мл ($p<0,05$) у

контролі. Відзначалася статистична вірогідність показників у групах із різним перебігом хвороби ($p<0,05$).

Рівні ФНП- α у періоді розпалу також підвищувалися і складали 62,71 $\pm$ 5,1 і 75,9 $\pm$ 5,4 пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 3-ої і 4-ої групи, відповідно. Досліджувані рівні відрізнялися

хворих із середньотяжким перебігом ГГВ, що перевищувало показники контрольної групи у 4,4 і 4,8 рази, відповідно. Але слід зазначити, що показники ІЛ-6 при порівнянні груп не відрізнялися статистичною вірогідністю ($p>0,05$).

Таблиця 3

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у розпалі ГГВ (M $\pm$ m)

Групи	ІЛ-1 β (пкг/мл)	ФНП- α (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=12)	143,36 $\pm$ 11,1*	62,71 $\pm$ 5,1*	21,31 $\pm$ 2,6*	49,7 $\pm$ 3,6*	37,4 $\pm$ 3,6*
Середньотяжкий перебіг (n=9)	208,28 $\pm$ 16,8* ¹	75,9 $\pm$ 5,4* ¹	23,12 $\pm$ 2,8*	51,1 $\pm$ 4,8*	41,8 $\pm$ 4,1*
Контроль (n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

* – $p<0,05$ стосовно контрольної групи; ¹ – $p<0,05$ між показниками порівнюваних груп.

Показники рівнів Тх1 і Тх2 типу у хворих із дисоціативним типом реагування у розпалі хвороби також підвищувалися, але порівняно із аналогічними показниками у хворих із нормореактивним типом імунного реагування їх концентрація була досить низькою. Так рівень ІЛ-2 у хворих з легким перебігом у розпалі ГГВВ складав 49,7 $\pm$ 3,6 пкг/мл ($p<0,05$), у хворих із середньотяжким перебігом – 51,1 $\pm$ 4,8 пкг/мл ($p<0,05$). Причому рівні ІЛ-2 не відрізнялися статистичною вірогідністю між порівнюваними групами ($p>0,05$), тоді як у хворих із нормореактивним типом ці показники перевищували аналогічні із дисоціативним в 2,6 рази при легкому і у 4 рази при середньотяжкому перебігу ГГВ і були статистично вірогідними ($p<0,05$).

Рівні ІЛ-4 у хворих із даним типом імунної відповіді також не відрізнялися

вірогідністю між показниками порівнюваних груп у хворих із різним перебігом ГГВ ($p>0,05$). Порівняно з контрольними показниками при легкому перебігу рівень ІЛ-4 складав 37,4 $\pm$ 3,6 пкг/мл ($p<0,05$) і 41,8 $\pm$ 4,1 пкг/мл ($p<0,05$) – при середньотяжкому перебігу. Тоді як у хворих із нормореактивним типом імунного реагування дані показники відрізнялися статистично і перевищували аналогічні показники у хворих із дисоціативним типом у 2,2 рази у хворих із легким і у 2,7 рази – із середньотяжким перебігом ГГВ.

Результати досліджень основних регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції згруповані у табл. 4.

Таблиця 4

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції (M $\pm$ m)

Групи	ІЛ-1 β (пкг/мл)	ФНП- α (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=12)	112,32 $\pm$ 10,4*	54,21 $\pm$ 5,5*	15,27 $\pm$ 1,7*	41,2 $\pm$ 4,2	27,83 $\pm$ 2,5*
Середньотяжкий перебіг (n=9)	140,98 $\pm$ 10,2* ¹	66,12 $\pm$ 5,8*	18,54 $\pm$ 1,8* ¹	45,7 $\pm$ 4,4	32,1 $\pm$ 3,3*
Контроль (n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

* – $p<0,05$ стосовно контрольної групи; ¹ – $p<0,05$ між показниками порівнюваних груп.

Так, середні показники прозапальних цитокінів у хворих із зазначеним типом імунного реагування мали тенденцію до зниження. Рівень ІЛ-1 β у хворих із легким перебігом складав 112,32 $\pm$ 10,4 пкг/мл ($p<0,05$), із середньотяжким – 140,98 $\pm$ 10,2 пкг/мл ($p<0,05$), що перевищувало

показники контрольної групи у 3,2 і майже у 4 рази. Отримані результати відзначалися статистичною вірогідністю ($p<0,05$) стосовно контрольної групи і між собою.

Рівень ФНП- α також знижувався до 54,21 $\pm$ 5,5 пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 3-ої і до 66,12 $\pm$ 5,8 пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 4-ої

групи, але він все ще залишався підвищеним порівняно з таким у контрольній групі. Слід зазначити, що між собою рівні ФНП-а також були статистично вірогідні.

Рівень ІЛ-6 у хворих із різним перебігом ГГВ знижувався, але перевищував показники контрольної групи утричі у хворих із легким перебігом ГВГВ та у 3,8 рази – із середньотяжким. Не відзначалося статистичної вірогідності і в показниках, отриманих в групах з різним ступенем тяжкості ($p>0,05$).

При вивченні рівня ІЛ-2 у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції було виявлено його незначне зниження стосовно показників періоду розпалу. Про це свідчить те, що у хворих із легким перебігом ГВГВ його рівень складав $41,2\pm4,2$ пкг/мл ($p>0,05$), а у хворих із середньотяжким перебігом $45,7\pm4,4$ пкг/мл ($p>0,05$). Слід зазначити, що отримані показники не відрізнялися статистичною вірогідністю ні від показників контрольної групи, ні між собою ($p>0,05$). Тоді як у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді рівень ІЛ-2 перевищував аналогічні показники у хворих із дисоціативним типом удвічі при легкому і у 3,4 рази при середньотяжкому перебігу, причому порівнювані рівні відзначалися статистичною вірогідністю ($p<0,05$).

Протизапальний ІЛ-4 також мав тенденцію до незначного зниження і складав $27,83\pm2,5$ пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 3-ої групи і $32,1\pm3,3$ пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 4-ої групи, порівняно з контролем. Але при

порівнянні груп рівні ІЛ-4 також не відрізнялися статистичною вірогідністю ($p>0,05$). У хворих із нормореактивним типом імунного реагування аналогічні показники складали $69,96\pm4,9$ пкг/мл у хворих 1-ої групи і $93,13\pm5,5$ пкг/мл у 2-ої групі, що перевищувало показники 3-ої і 4-ої групи у 2,5 і 2,9 рази відповідно.

Таким чином, при дослідженні рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунного реагування було виявлено низькі концентрації регуляторного ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4 на фоні підвищених показників прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП-а та ІЛ-6).

Рівень ФНП-а також знижувався до $54,21\pm5,5$ пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 3-ої і до $66,12\pm5,8$ пкг/мл ($p<0,05$) у хворих 4-ої групи, але він все ще залишався підвищеним порівняно з таким у контрольній групі. Слід зазначити, що між собою рівні ФНП-а також були статистично вірогідні.

Рівень ІЛ-6 у хворих із різним перебігом ГГВ знижувався, але перевищував показники контрольної групи утричі у хворих із легким перебігом ГВГВ та у 3,8 рази – із середньотяжким. Не відзначалося статистичної вірогідності і в показниках, отриманих в групах з різним ступенем тяжкості ($p>0,05$).

Слід зазначити, що у хворих із різними типами імунного реагування встановлені властиві їм особливості клінічних проявів ГГВ, які згруповані у табл. 5.

Таблиця 5

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГГВ із різними типами імунного реагування ($M\pm m$)

Клінічні симптоми	Тривалість симптомів, днів			
	Нормореактивний тип		Дисоціативний тип	
	Легкий перебіг (1 група)	Середньотяжкий перебіг (2 група)	Легкий перебіг (3 група)	Середньотяжкий перебіг (4 група)
Загальна слабкість	$3,0\pm0,5$	$3,8\pm0,6^*$	$3,4\pm0,4$	$5,9\pm1,3^{*2}$
Зниження апетиту	$2,9\pm0,3$	$4,5\pm0,8^*$	$4,3\pm0,5^1$	$5,3\pm0,8^{*2}$
Нудота	$1,0\pm0,1$	$4,6\pm1,1^*$	$1,4\pm0,2$	$5,1\pm0,7^{*2}$
Тяжкість у правому підребер'ї	$2,8\pm0,3$	$5,1\pm0,4^*$	$3,3\pm0,2$	$8,7\pm0,7^{*2}$
Біль при пальпації у правому підребер'ї	$2,4\pm0,2$	$5,2\pm1,9^*$	$2,6\pm0,2$	$5,7\pm1,3^*$
Свербіж шкіри	$3,8\pm1,1$	$10,8\pm2,1^*$	$4,2\pm0,9$	$11,7\pm2,2^*$
Жовтяниця	$12,4\pm1,9$	$22,3\pm2,2^*$	$18,5\pm2,1^1$	$28,4\pm3,9^{*2}$
Гепатомегалія	$6,8\pm1,8$	$12,8\pm1,9^*$	$10,5\pm2,0^1$	$19,2\pm2,1^{*2}$
Ліжко-день	$16,1\pm2,5$	$27,6\pm0,9^*$	$22,2\pm2,4^1$	$33,4\pm2,3^{*2}$

* – $p<0,05$ між показниками порівнюваних груп в середині типу;

¹ – між показниками 1-ої та 3-ої груп; ² – між показниками 2-ої та 4-ої груп.

Встановлено, що у хворих на ГГВ із нормореактивним типом імунної відповіді відзначалася менша тривалість основних клінічних симптомів ($p<0,05$), на відміну від дисоціативного типу. Зокрема, загальна слабкість у хворих із легким перебігом

нормореактивного типу реагування зберігалася протягом $3,0\pm0,5$ днів, у хворих дисоціативним типом – $3,4\pm0,4$ дні ($p>0,05$). У той же час при середньотяжкому перебігу її тривалість складала $3,8\pm0,6$ дні у хворих із нормореактивним і $5,9\pm1,3$ дні з

дисоціативним типом імунної відповіді ($p<0,05$).

Тривалість диспепсичних проявів захворювання у вигляді зниження апетиту у хворих 1-ої групи складала відповідно $2,9\pm0,3$ та $4,3\pm0,5$ дні ($p<0,05$) – у хворих 3-ої групи. Нудота при легкому перебігу нормореактивному типі складала $1,0\pm0,1$ дні, тоді як у хворих із дисоціативним типом – $1,4\pm0,3$ дні ($p>0,05$). Тривалість диспепсичних порушень у 2-ій і 4-ій групах мала тенденцію до збільшення і складала $4,5\pm0,8$ та $4,6\pm1,1$ днів і $5,3\pm0,8$ та $5,1\pm0,7$ дні відповідно ($p<0,05$).

ного реагування незначно перевищували аналогічні показники у хворих із I типом і не відрізнялися статистичною вірогідністю при порівнянні ($p>0,05$).

Довшою була і тривалість шкірної сверблячки у хворих з II типом імунної відповіді – $11,7\pm2,2$ дні при середньотяжкому перебігу і $4,2\pm0,9$ дні – при легкому, у хворих з I типом вона складала $10,8\pm2,1$ і $3,8\pm1,1$ дні відповідно ($p>0,05$).

Тривалість жовтяниці була вірогідно коротшою у хворих із I типом імунного реагування, порівняно з такою, яка зареєстрована з показниками у хворих із II типом. У першому випадку при легкому перебігу тривалість цього періоду складала $12,4\pm1,9$ дні, при середньотяжкому – $22,3\pm2,2$ дні ($p<0,05$), у другому випадку дані показники складала $18,5\pm2,1$ і $28,4\pm3,9$ дні ($p<0,05$).

Важливо також відзначити, що у хворих із нормореактивним типом імунного реагування зменшення розмірів печінки відбувалося значно раніше від початку госпіталізації – $6,8\pm1,8$ і $12,8\pm1,9$ дні ($p<0,05$), порівняно із даними показниками у хворих із дисоціативним типом імунного реагування – $10,5\pm2,0$ і $19,2\pm2,1$ дні ($p<0,05$) відповідно.

У хворих із різним перебігом ГГВ при встановленому II типі імунного реагування більш достроково зберігалися скарги на відчуття тяжкості в епігастральній ділянці та правому підребер'ї – $3,3\pm0,2$ дні ($p>0,05$) при легкому перебігу і $8,7\pm0,7$ днів при середньотяжкому перебігу ($p<0,05$), тоді як при I типі тривалість цього симптому складала $2,8\pm0,3$ дні ($p>0,05$) у хворих із легким і $5,1\pm0,4$ дні – із середньотяжким перебігом ($p<0,05$).

Так, показники тривалості болю при пальпації у правому підребер'ї у хворих із різним перебігом захворювання і II типом імун-

Строки стаціонарного лікування у хворих з I типом складала $16,1\pm2,5$ дні при легкому і $27,6\pm0,9$ – при середньотяжкому перебігу, у хворих же з II типом тривалість стаціонарного лікування перевищувала такі відповідно майже в 1,4 і 1,2 рази і складала $22,2\pm2,4$ і $33,4\pm2,3$ дні ($p<0,05$).

При порівнянні біохімічних показників у хворих із різними типами імунного реагування (табл. 6) встановлено, що рівень загального білірубину у хворих із I типом досягав у середньому $76,5\pm4,3$ мкмоль/л при легкому і $168,8\pm7,0$ мкмоль/л – при середньотяжкому перебігу ($p<0,05$, між показниками). У хворих із II типом цей показник досягав $93,2\pm5,9$ мкмоль/л при легкому і $185,4\pm8,8$ мкмоль/л у хворих при середньотяжкому перебігу ГГВ ($p<0,05$ між показниками). Статистична вірогідність відзначалася між рівнями загального і прямого білірубину у хворих із різними типами імунного реагування при легкому перебігу ГГВ ($p<0,05$). Але при середньотяжкому перебігу ГГВ між рівнями загального і прямого білірубину, АлАТ у хворих із різними типами імунного реагування статистичної вірогідності не відзначалося.

Таблиця 6

Біохімічні показники у хворих на ГГВ залежно від типу імунної відповіді ($M\pm m$)

Показники	Нормореактивний тип		Дисоціативний тип	
	Легкий перебіг (1 група) n=51	Середньотяжкий перебіг (2 група) n=50	Легкий перебіг (3 група) n=12	Середньотяжкий перебіг (4 група) n=9
Білірубін загальний, мкмоль/л	$76,5\pm4,3$	$178,8\pm7,0^*$	$97,2\pm5,9^1$	$185,4\pm8,8^*$
Білірубін прямий, мкмоль/л	$38,8\pm4,7$	$78,4\pm6,5^*$	$45,7\pm3,7^1$	$93,1\pm8,3^*$
АлАТ, ммоль/л*год	$6,12\pm1,2$	$14,0\pm2,3^*$	$7,21\pm2,1$	$16,4\pm2,2^*$

* – $p<0,05$ між показниками порівнюваних груп у середині типу;

¹ – $p<0,05$ між показниками 1-ої та 3-ої групи; ² – $p<0,05$ між показниками 2-ої та 4-ої групи.

Таким чином, проведений нами аналіз динаміки основних клінічних симптомів та біохімічних показників у хворих із різними типами імунного реагування показав, що у хворих із нормореактивним типом імунної

відповіді значно менша тривалість інтоксикаційного, астеновеgetативного та диспепсичного синдромів, жовтяничного періоду та, відповідно, строків стаціонарного перебування порівняно з аналогічними

показниками у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді.

З метою вивчення впливу динаміки цитокінового статусу на наслідки ГГВ проведено диспансерне спостереження за пацієнтами протягом 12 місяців. В цей час здійснювався динамічний контроль показників рівня АлАТ, загального білірубіну. При цьому ДНК HBV в сироватці крові хворих із нормореактивним типом імунного реагування не виявлялася, тоді як у хворих із дисоціативним типом у 14-ти осіб (66,6%) протягом перших 3-ьох місяців диспансерного нагляду спостерігалось підвищення рівня АлАТ, у 4 осіб (19%) до 6 місяців диспансерного нагляду відзначалась підвищена активність АлАТ, що свідчило про затяжну реконвалесценцію, а у 1 особи (4,7%) відзначалась трансформація у хронічний перебіг ВГ.

У 5-ти хворих із встановленим генотипом А рівні регуляторних цитокінів і гострофазових показників запалення коливались у межах значень, які відповідали показникам контрольної групи (рівень ІЛ-1 β коливався від 28,91 до 40,18 пкг/мл; ФНП- α – від 26,16 до 39,4 пкг/мл; ІЛ-6 – від 4,1 до 5,12 пкг/мл; ІЛ-2 від 33,34 до 42,32 пкг/мл; ІЛ-4 – від 14,54 до 20,8 пкг/мл), що свідчить про гіпореактивний тип реагування імунної системи і дає підстави прогнозувати можливу хронізацію процесу, оскільки у 3 пацієнтів даної групи спостерігалась трансформація у хронічний перебіг ВГ. Але оскільки кількість хворих із встановленим генотипом А складала лише 3,1% від загальної кількості обстежених пацієнтів, тому необхідна більша кількість спостережень з метою встановлення можливого впливу генотипу вірусу на імунну відповідь і наслідки захворювання.

Аналізуючи результати спостереження за 127 пацієнтами із визначеним типом імунного реагування встановлено, що хронізація процесу спостерігалась у 4 хворих, що склало 3,15% від загальної кількості обстежених, із них у хворих із дисоціативним та гіпореактивним типами імунного ця група складала – 15,4%.

Таким чином при ГГВ уже на початковому етапі інфекційного процесу у хворих із легким і середньотяжким перебігом виявлено три типи імунного реагування, обумовлені характером відповіді основних регуляторних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-2 та ІЛ-4). Виявлений тип імунного реагування у хворих із різною тяжкістю ГГВ дозволяють судити про перебіг і наслідки хвороби. Визначення нормореактивного типу імунного реагування

свідчить про гладкий перебіг хвороби з відсутністю затримки одужання та хронізації, дисоціативний і гіпореактивний типи дають підстави прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію захворювання. Це дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із легким і середньотяжким перебігом ГГВ виявлено три типи імунного реагування, що визначаються характером відповіді основних регуляторних цитокінів: нормореактивний, дисоціативний і гіпореактивний, які знаходяться у тісному взаємозв'язку зі ступенем тяжкості, клінічними проявами і наслідками хвороби.
2. Цитокіновий профіль при нормореактивному типі імунного реагування характеризується рівномірним підвищенням регуляторних цитокінів відповідно до ступеню тяжкості захворювання, тоді як при дисоціативному типі виявляється низький рівень ІЛ-2 і ІЛ-4 на фоні підвищеного вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-6). При гіпореактивному типі, рівні регуляторних цитокінів коливались у межах контрольних значень.
3. Виявлені типи імунного реагування у хворих із різною тяжкістю ГГВ дозволяють судити про перебіг і наслідки хвороби. Визначення нормореактивного типу імунного реагування свідчить про гладкий перебіг хвороби, дисоціативний і гіпореактивний типи дають підстави прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію процесу. Це дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності та своєчасно провести її корекцію.

Цікавим є дослідження рівнів основних регуляторних цитокінів та виявлення типів імунного реагування у хворих із інпапаратним, субклінічним, тяжким та фульмінантним перебігом ГГВ, що стане предметом нашого подальшого дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Байда М.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - Приложение №9. - Том X. - №1. - С. 21.
2. Герасун О.Б. // Сучасні інфекції. - 2003. - №3. - С. 22-24.
3. Дружинин А.В., Аникушина А.К., Сотникова Н.Ю. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - Приложение №9. - Том X. - №1. - С. 21.
4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. // Иммунология. - 1996. - №5. - С. 48-52.
5. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктотол. - 2000. - №5. - С. 7-12.
6. Кетлинский С.А. // Иммунология. - 2002. - №2. - С. 77-79.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. и др. // Система цитокинов комплемента и современные методы иммунного анализа. - М. - 2001. - С. 5-82.
8. Курамшин Д.Х. Цитокины и показатели иммунного статуса больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом гепатита В+С: Автореф. дис. канд. биол. наук. - Новосибирск. - 2002. - 28 с.
9. Маммаев С.Н., Шутьпекова Ю.О., Левина А.А. и др. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол. - 2000. - Т. 10. - №5. - С. 30-34.
10. Носик Н.Н. // Вопросы иммунологии. - 2000. - № 1. - С. 4-10.
11. Пахалкова Е.В. // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. - С.-Пб. - 2003. - С. 293-294.
12. Приймаги Л.С., Тёфанова В.Т., Талло Т.Г. и др. // Вопр. вирусол. - 2002. - №3. - С. 23-27.
13. Свиридова М.Б. Роль регуляторных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в патогенезе острых вирусных гепатитов различной этиологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2003. - 24 с.
14. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепихина Н.Е. и др. // Тер. арх. - 2004. - №4. - С. 78-83.
15. Шапиро И.Л., Сек Ок Сун. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктотол. - 2001. - Приложение № 1. - Т. XI. - С. 20.
16. Balkwill F. // J. Viral Hepatitis. - 1997. - № 4. - suppl. 2. - P. 6-15.
17. Galun E., Nahor O., Eid A., Jurim O. et al // Virology. - 2000. - May 10. - 270(2). - P. 299-309.
18. Guo J.-T., Zhou H., Liu C., et al // J. Virol. - 2000. Feb. - № 74 (3). - P. 1495-1505.
19. Gutmacher A.E., Collins F.S. // N. Engl. J. Med. - 2003. - № 349 (10). - P. 996-998.
20. Maher J.J. // Seminars in Liver Deseas. - 1999. - Vol. 19. - № 2. - P. 109-115.
21. Mc Clay N., Kooh R., Chizari F. et al // J. Virol. - 2000 Mar. - № 74 (5). - P. 2255-2264.
22. Ohta A., Sekimoto M., Sato M et al // J-Immunol. - 2000. - Jul. Vol. 15. - № 165(2). - P. 956-961.

ТИПЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Т.И. Лядова

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

У больных ОГВ выявлено три типа иммунного реагирования, определяемые характером ответа основных регуляторных цитокинов: нормореактивный, диссоциативный и гипореактивный, которые находятся в тесной взаимозависимости со степенью тяжести, клиническими проявлениями и исходами заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать необходимость комплексного обследования больных с ОГВ с определением маркеров активной вирусной репликации (ДНК HBV) и уровня основных регуляторных цитокинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый вирусный гепатит В, цитокины, типы иммунного реагирования

TYPES OF IMMUNE REACTION AT PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS B

T.I. Lyadova

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

At patient with acute viral hepatitis B three types of immune reactions were established, determined by the character of answer of principal regulators cytokines: normally reactive, dissociative, and hyporeactive, which are found in close correlation with the severity degree of weight, clinical signs and outcomes of disease. The got results allow to recommend the necessity of complex investigation of patients with acute viral hepatitis B with determination of markers of active viral replikation (DNA HBV) and level of principal regulators cytokine.

KEY WORDS: acute viral hepatitis B, cytokines, types of immune reaction