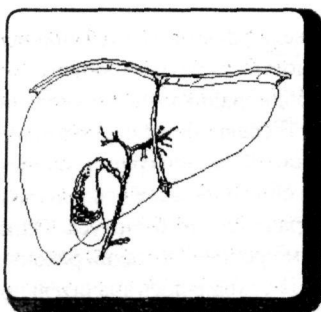




А.В. Баранов

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ И ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОЦЕССЕ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

МУЗ «Холмская центральная районная больница», г. Холмск

Резюме

В статье представлены результаты исследования количественного содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотках крови 126 больных хроническим вирусным гепатитом С и в контрольной группе здоровых лиц, а также их сравнительный анализ, вне и в зависимости от результатов детекции РНК HCV в сыворотках крови больных и обеих исследованных групп, сравнительный анализ их качественного взаимодействия, в том числе в зависимости от наличия активной вирусной репликации в процессе иммунорегуляции при хроническом персистировании HCV-инфекции.

А.В. Баранов

TYPE OF CYTOKIN CHANGES AND THEIR PATHOGENETIC SIGNIFICANCE IN IMMUNOREGULATION PROCESS UNDER CHRONIC VIRAL HEPATITIS TYPE C

Holmsk Regional Hospital, Holmsk

Summary

The article is devoted to the comparative investigation of quantitative value of anti-inflammatory and tumor necrosis factor alpha in the blood serum in a healthy test group and 126 patients with chronic viral hepatitis type C. The comparative analysis according to the RNA HCV detection results in the blood serum of patients and in both investigated groups, comparative analysis of its quality in immunoregulation process under chronic persistence of HCV-infection including dependence of active viral replication availability have been performed.

Эрадикация вируса гепатита С из организма, в том числе при терапии интерферонами, на современном этапе представляется практически невозможной, а эффективность противовирусного иммунитета связывается, в первую очередь, с активностью клеточного звена иммунитета, которое регулируется преимущественно Т-хелперами первого типа (Th-1) путем продукции соответствующих цитокинов (ЦК) [3, 5]. В настоящее время результаты оценки профиля цитокинов при гепатите С неоднозначны [2, 4]. Хроническое течение HCV-инфекции является доказательством того, противовирусный иммунитет даже при явном доминировании влияния Th-1 оказывается недостаточным для естественного завершения инфекции. Тем не менее, в обосновании терапии, в частности применения интерферонов, считается, что необходимо усиление влияния Th-1 в целях достижения развития наиболее эффективного противовирусного иммунитета, но и рассматривать однозначно как положительный факт преимущественную активацию Th-1 нельзя в связи с доказанной ролью именно этих реакций в повреждении печени, что и демонстрирует отсутствие единой закономерности в формировании иммунного ответа при HCV-инфекции [1]. Наиболее важным, в связи с этим, представляется изучение взаимосвязей в функционировании отдельных звеньев системы защиты, способных влиять на течение болезни и ее исходы.

Целью настоящего исследования явилось определение профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотках крови больных хроническим вирусным гепатитом С и их взаимодействия в зависимости от репликативной активности вируса для изучения их роли в иммунопатогенезе этого заболевания.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 126 больных хроническим вирусным гепатитом С (76 мужчин и 50 женщин — 60,3 и 39,7% соответственно), средний возраст составил $34,1 \pm 0,8$ г. (мужчин — $33,1 \pm 1,1$ и женщин — $35,7 \pm 1,2$ лет; $p > 0,05$), находившихся на обследовании и лечении в инфекционном отделении Холмской центральной районной больницы в 2006–2007 гг., которое включало исследование в сыворотке крови количественного содержания интерферона-альфа (IFN- α), провоспалительных — фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкина-1бета (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и противовоспалительного интерлейкина-4 (IL-4) ЦК в сыворотке крови с использованием твердофазного иммуноферментного метода в соответствии с рекомендациями изготовителя (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новоси-

бирск), качественное определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — РНК HCV выявлена в 92 (73%) случаях, не выявлена — в 34 (27%), из них положительный результат детекции был у мужчин и женщин — у 61 (66,3%) и 31 (33,7%) соответственно, отрицательный результат — у 15 (44,1%) и 19 (55,9%) соответственно.

Контрольную группу сравнения составили 30 практически здоровых кадровых доноров, сопоставимых по возрасту — средний возраст $32,7 \pm 0,9$ г., $p > 0,05$ (мужчин — $33,5 \pm 1,3$ и женщин — $31,6 \pm 0,9$ лет, $p > 0,05$) — и полу (18 мужчин и 12 женщин — 60 и 40% соответственно), с отсутствием жалоб и клинических проявлений каких-

либо заболеваний, без наличия в анамнезе хронических заболеваний, в том числе инфекционных, с отсутствием специфических серологических маркеров вирусных инфекций, что позволило установить нормальные значения исследуемых показателей и оценить характер их изменений.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования профиля ЦК в сыворотках крови группы больных хроническим вирусным гепатитом С (вне зависимости от результатов детекции РНК HCV) и контрольной группы (здоровые люди), нами было установлено, что в группе больных он был достоверно выше, чем в группе здоровых людей. Содержание TNF- α составило $0,5 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,05$), IFN- γ — $5,21 \pm 1,36$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-1 β — $3,97 \pm 1$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-4 — $15,44 \pm 5,51$ пг/мл ($p < 0,05$), IL-6 — $10,13 \pm 2,66$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-8 — $13,02 \pm 5,23$ пг/мл ($p < 0,05$). При сравнении не было установлено значимой разницы только в показателях IFN- α ($p > 0,05$). Содержание ЦК в HCV РНК положительных сыворотках крови больных хроническим вирусным гепатитом С было более высоким, чем в сыворотках крови больных с отрицательным результатом ПЦР, но статистически значимые различия были получены лишь в отношении IL-8 и IFN- α ($p > 0,05$). Концентрация других ЦК из исследованного профиля (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6) в зависимости от определения HCV РНК не было значимым ($p > 0,05$), что, вероятно, связано со схожим иммунологическим взаимодействием провоспалительных и противовоспалительных ЦК, их способностью к дублирующим и перекрывающим эффектам в каскадах единой регуляторной сети, в том числе вне зависимости от репликативной активности.

В зависимости от результата определения РНК HCV в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С, в сравнении с контрольной группой здоровых людей, было установлено, что содержание ЦК было более высоким и сопряжено с выраженной репликативной активностью вируса, за исключением α -IFN ($p > 0,05$), что свидетельствует о дисбалансе ЦК и показывает несостоятельность стимуляции собственного адекватного иммунного ответа в ответ на HCV-инфекцию, кроме IFN- α и за исключением отрицательных при проведении ПЦР сывороток, в которых исследовали концентрацию IL-8 ($p > 0,05$). Это согласуется с данными о количественном содержании в сыворотках крови этих ЦК только у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от определения HCV РНК, где они были достоверно выше в положительных образцах, и свидетельствует, что, хотя репликативная активность HCV должна является индуктором IFN- α , этого не происходит ввиду недостаточности эффективного иммунологического ответа на различные стимулы, включая провоспалительные ЦК - IL-1 β и TNF- α , собственно HCV и продукты его метаболизма, что, возможно, и приводит к продолжающейся активности процесса.

В результате исследования взаимодействия ЦК, инициирующих реакцию воспаления и блокирующих

воспалительный процесс, были выявлены умеренные корреляционные связи между противовоспалительным ЦК IL-4 и провоспалительными ЦК: IL-6 ($p < 0,01$), TNF- α и IFN- γ ($p < 0,001$). Отсутствовала или была слабой, недостоверной при статистическом анализе корреляция содержания IL-4 с IFN- α , IL-1 β и IL-8 ($p > 0,05$). В зависимости от детекции РНК HCV отмечена умеренная корреляционная связь ($r = 0,25-0,48$) IL-4 с IL-1 β ($p < 0,001$), IL-6 ($p < 0,05$), TNF- α и IFN- γ ($p < 0,001$) в фазе активной репликации вируса и с TNF- α ($p < 0,01$), тесная ($r = 0,78$) корреляционная связь с IL-6 ($p < 0,001$) в образцах сыворотки крови группы больных хроническим вирусным гепатитом С с отрицательным результатом ПЦР. Слабая, статистически недостоверная корреляционная связь была выявлена в зависимости от обнаружения РНК HCV между противовоспалительным IL-4 и провоспалительным IL-8 ($r = -0,11$; $p > 0,05$), IFN- α ($r = -0,08$; $p > 0,05$) в положительных образцах и с IL-1 β , IL-8 ($r = 0,15-0,18$; $p > 0,05$) и практически ее отсутствие с IFN- α ($r = -0,12$; $p > 0,05$) и IFN- γ ($r = -0,25$; $p > 0,05$) в отрицательных образцах.

Заключение

В результате проведенного исследования концентрации в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом С провоспалительных и противовоспалительных ЦК установлено, что концентрация ЦК не зависела от выявления репликативной активности HCV, но уровень их содержания был значительно и достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, за исключением IFN- α , вне зависимости от детекции РНК HCV и IL-8, имевшего более высокий уровень при положительном результате определения РНК HCV. Более высокие уровни концентрации ЦК у больных хроническим вирусным гепатитом С, в сравнении с контрольной группой, можно объяснить иммунорегуляторным ответом на персистенцию HCV, а качественное изменение профиля ЦК, отмеченное при корреляционном анализе их взаимного баланса, не выявившее тесной корреляционной связи противовоспалительного IL-4 с провоспалительными ЦК, позволяет предположить его стабилизирующую, а IL-6 — противовоспалительную функцию. Выявленные при проведении исследования особенности профиля ЦК демонстрируют сложность и разнонаправленность процессов иммунорегуляции ЦК при хроническом персистировании HCV-инфекции.

Л и т е р а т у р а

1. Chang K.M. // Clin. Liver Dis. 2003. Vol. 7. P. 89-105.
2. Cribier B., Schmitt C., Rey D. et al. // J. Med. Virol. 1998. Vol. 55, №2. P. 89-91.
3. Cristea V., Monica C., Costin N. et al. // Cluj-Napoca. 2002. P. 39-40.
4. Fabris C., Soardo G., Falletti E. et al. // J. Interferon Cytokine Res. 1998. Vol. 18, №9. P. 705-709.
5. Freeman A.G., Marinos G., French R.A. et al. // Immunology and Cell Biology. 2001. Vol. 79, P. 515-536.

