

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ У ДЕТЕЙ

© 2010 В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 28.09.2010

В статье рассматриваются иммунные факторы, влияющие на патогенез хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Для характеристики иммунного ответа у больных с ХВГ и ХГС в репликативной и интегративной фазе нами изучен достаточный спектр цитокинов. Следует отметить, что показатели цитокинов в репликативной фазе более ярко выражены, чем в интегративной.

Ключевые слова: *хронические вирусные гепатиты, репликативная фаза, интегративная фаза, цитокины*

В настоящее время ведется активное изучение патологии хронических вирусных гепатитов (ХВГ) с клинико-иммунологических позиций. В основе патогенеза ХВГ лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, с нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации. Считается, что иммуноопосредованные механизмы играют главнейшую патогенетическую роль в развитии хронических вирусных гепатитов В и С. При этом центральная роль в регуляции развития как местного иммунного ответа в месте локализации возбудителя, так и общей реакции организма на патоген принадлежит цитокинам [1]. В настоящее время в РФ хронические гепатиты (ХГ) – серьезная медицинская и социальная проблема. Их широкое распространение, все более частая регистрация среди лиц молодого возраста, значительная роль в формировании цирроза и первичного рака печени убедительно свидетельствуют об этом [2-5]. Особенности иммунного ответа имеют взаимосвязь с соотношением цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, поэтому в изучении патогенеза хронических вирусных гепатитов большое значение имеет качественная и количественная оценка цитокинового профиля. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что цитокинам принадлежит важная роль в контроле вирусной репликации, процессов повреждения, воспалительной инфильтрации, регенерации и фиброза печени.

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии. E-mail: Keltzev@mail.ru
Чурбакова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии. E-mail: o_churbakova@mail.ru

Ключевую роль в патогенезе формирования вирусных инфекций играют изменения функционального статуса иммунокомпетентных клеток, проявляющиеся, в частности, модуляцией их цитокинпродуцирующей и рецепторэкспрессирующей способности [6-8]. Иммунодиагностика при всех процессах имеет значение для изучения этиопатогенеза заболевания, прогнозирования обострения, для выбора метода лечения и оценки его эффективности [9]. По литературным данным в развитии и течении вирусных поражений печени важная роль принадлежит цитокинам. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами играет важное значение в иммунных механизмах поражения печени.

Цель работы: изучение уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , γ -интерферон у больных детей с хроническими вирусными гепатитами В (ХВГВ) и хроническими вирусными гепатитами С (ХВГС) в репликативной и интегративной фазе с различной степенью выраженности цитолитического синдрома.

Для характеристики иммунного ответа у больных с ХВГВ и ХВГС в репликативной и интегративной фазе нами изучен достаточный спектр цитокинов. Он включал группу провоспалительных цитокинов, продуцируемых в ответ на прямое действие вируса – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и группу цитокинов – активаторов Т-лимфоцитов и регуляторов иммунного воспаления – γ -интерферон, ИЛ-4, ИЛ-10.

Материалы и методы исследования: Проведено исследование цитокинового профиля у 177 детей с ХВГВ и ХВГС. Под наблюдением находилось 177 детей с хроническими вирусными гепатитами в возрасте от 7 месяцев

до 18 лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от этиологии ХВГ: I группа – 87 детей с ХВГВ, II группа включала 90 детей с ХВГС. Из обследованных детей у 34,5% с ХВГВ, 56,7% с ХВГС наблюдалась фаза репликации. У остальных больных была фаза интеграции.

В соответствии с поставленными задачами были проведены клинические наблюдения и исследования с применением общеклинических, биохимических, инструментальных, иммунологических методов, позволяющих получить наиболее полную и объективную информацию о наблюдаемых детях, больных ХВГ. Верификация диагноза проводилась методом ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА). Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анжелес, 1994) и МКБ 10 пересмотр (1995). Иммунологические

исследования проводились на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета. Вышеуказанные цитокины в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением наборов реагентов, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, 2004) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл. Полученные в ходе работы данные, регистрировались в индивидуальных картах с одновременным кодированием для последующей компьютерной обработки. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office-2010 и CorelDraw-13.

Результаты исследования и их обсуждение. Нами было проведено исследование сыворотки крови детей, больных ХВГВ и ХВГС в репликативной и интегративной фазе на соотношение уровня цитокинов (табл. 1).

Таблица 1. Соотношение уровня цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С у детей

Цитокины	Хронические вирусные гепатиты				Контроль-ная группа пг/мл
	ХВГВ РФ	ХВГВ ИФ	ХВГС РФ	ХВГС ИФ	
ИЛ-1	13,75±1,01***	9,82±0,52***	2,92±0,11***	12,58±0,58***	6,26±0,27
ИЛ-4	3,19±0,16***	2,0±0,11***	2,27±0,09***	1,3±0,12***	7,18±0,56
ИЛ-6	16,85±1,24***	41,85±1,64***	64,89±2,34***	72,58±2,96***	5,82±0,49
ИЛ-8	58,1±2,21***	78,88±2,21***	84,91±2,22***	98,58±2,66***	5,73±0,95
ИЛ-10	14,95±0,66	4,42±0,12***	8,53±0,30***	8,53±0,37***	16,37±1,12
ИФН-γ	2,88±0,15	22,91±1,43***	7,59±0,27**	14,1±0,66***	3,19±0,84
ФНО-α	69,1±2,7***	27,79±0,71***	28,93±0,58***	22,74±0,77***	3,71±1,02

Примечание: уровни достоверности различия с контролем: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Как видно из представленной таблицы, уровень ФНО-α в сыворотке крови у обследуемых детей был повышен у всех групп. Наименьшие показатели данного цитокина были выявлены при ХВГС в интегративной фазе (22,74±0,77 пг/мл). Более выраженное повышение этого показателя наблюдалось при ХВГВ в репликативной фазе (69,1±4,53 пг/мл). Полученные результаты подтверждают данные литературы о повышении этого цитокина у больных ХВГ как медиатора, отражающего интенсивность воспаления [10, 11]. ФНО-α (как и ИЛ-1 и ИЛ-6) участвует в реализации многих местных и системных проявлений воспалительной реакции.

Одним из главных цитокинов, ответственных за развитие местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне всего организма, является интерлейкин-1 (ИЛ-1) [1]. Он стимулирует продукцию противовоспалительных

цитокинов – ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ. Наибольшая продукция ИЛ-1β связана с активацией макрофагов, что происходит на ранних этапах заболевания. Наибольшие значения ИЛ-1 мы наблюдали в репликативной фазе ХВГВ (13,75±1,01 пг/мл), в интегративной фазе ХВГС (12,58±0,58 пг/мл). В интегративной фазе происходит деструкция печеночных клеток.

ИФН-γ – эндогенный модулятор, индуктор II типа. По литературным данным ИФН-γ играет центральную роль в развитии хронического воспаления. Он усиливает действие ФНО-α рядом клеток. ИФН-γ усиливает выработку ИЛ-8, активирует синтез белков острой фазы клетками печени. При хронических вирусных гепатитах В и С у детей в интегративной фазе показатель ИФН-γ выше, чем в репликативной, и составил 22,91±1,43 пг/мл и 14,1±0,66 пг/мл соответственно.

При определении концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 у детей с ХВГВ отмечалось достоверное увеличение их уровня по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 1). Можно предположить, что повышенный уровень противовоспалительных цитокинов обусловлен стимуляцией мононуклеарных фагоцитов и усилением цитотоксической реакции, результатом чего является элиминация HBV и HCV инфицированных гепатоцитов у детей с ХВГВ и ХВГС. Более повышенные показатели цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 при ХВГВ и ХВГС – в интегративной фазе ХВГВ и ХВГС ($41,85 \pm 1,64$ пг/мл) и $72,58 \pm 2,96$ пг/мл, чем в репликативной.

ИЛ-10 является мощным противовоспалительным цитокином [12-14]. Он ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α . Показатели ИЛ-10 в обе фазы ХВГВ и ХВГС находятся в пределах нормы. ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин – в обе фазы остается в пределах нормы, но несколько выше в фазу репликации по сравнению с фазой интеграции. Дефицит ИЛ-4 способствует увеличению апоптоза мононуклеарных клеток крови [15]. Поскольку этот показатель по сравнению ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ниже, воспалительная реакция не подавляется, поэтому идет хронизация процесса.

Если сравнить показатели цитокинов в репликативной и интегративной фазе при хронических вирусных гепатитах В и С у детей, то следует отметить, что в репликативной фазе вышеуказанные показатели усугублены. Это говорит о том, что в репликативной фазе ХВГ более тяжело протекает заболевание (рис. 1, 2). Отклонение уровня ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО- α цитокинов в сыворотке крови больных с ХВГ от нормальных показателей является индикатором серьезности протекания воспалительного процесса в печени.

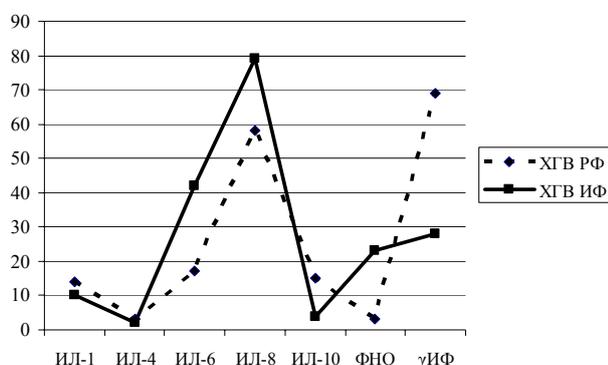


Рис. 1. Показатели уровня цитокинов в репликативной и интегративной фазе при хронических вирусных гепатитах В у детей

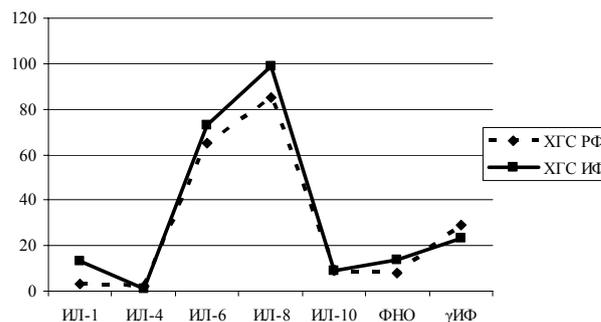


Рис. 2. Показатели уровня цитокинов в репликативной и интегративной фазе при хронических вирусных гепатитах С у детей

Выводы: при ХВГС происходит снижение противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и нарастание провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, что говорит о хронизации процесса. ИЛ-1 – важный прогностический критерий, так как он участвует в деструктивных процессах. Нарастание ИЛ-1 при ХВГС (в 2 раза) в интегративной фазе является прогностически неблагоприятным показателем. При ХВГВ ИЛ-1 в интегративной фазе снизился, поэтому несмотря на то, что прогрессирование процесса хронизации идет, в прогностическом отношении прогноз более благоприятный. Данный показатель свидетельствует о том, что у ХВГВ более благоприятное течение, чем у ХВГС. Особенности ХВГ являются диссоциации между уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10. Это свидетельствует о дезинтеграции воспалительного процесса с переходом в хроническое течение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Журкин, А.С. Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами / А.С. Журкин, С.В. Соловьев // Эпидемиология. 1999. №5. С. 27-29.
2. Шахгильдян, И.В. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. №6. С. 12-15.
3. Балаян, М.С. Вирусные гепатиты / М.С. Балаян, М.И. Михайлов // Энциклопедический словарь. 2-ое изд. М., 1999. С. 78.
4. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М., 2003. С. 12.
5. Шляхтенко, Л.И. Эпидемиологическая диагностика хронических вирусных гепатитов: Руководство для врачей. – СПб, 2001. С. 7.

6. Зима, А.П. Система фактора некроза опухоли α и его рецепторов в иммунопатогенезе персистентных вирусных инфекций / А.П. Зима, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий и др. // Инфекционная иммунология. 2007. Т.28, №6. С. 357-361.
7. Блохин, Б.М. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б.М. Блохин, Е.С. Дубровина, А.Ю. Щербина и др. // Гематол. и трансфузиол. 1999. Т.40, №5. С. 34-35.
8. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т.1, №1. С. 9-17.
9. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. 2001. №4. С. 4-6.
10. Ивашкин, В.Т. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В.Т. Ивашкин и др. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001. Т. XI, №3. С. 24-29.
11. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты. СПб., 1998. С. 15.
12. Thompson, K. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis / K.Thompson, J. Maltby, J.Fallowfield et al. // Hepatology. 1998. Vol.28, №6. P. 1597-1606.
13. Edwards-Smith, C.J. Interleukin-10 promoter polymorphism predict initial response of chronic hepatitis C to interferon alfa / C.J. Edwards-Smith, J.R. Jonsson, D.M. Purdie et al. // Hepatology. 1999. Vol. 30, №2. P. 526-530.
14. Khakoo, S.I. Lymphocyte and macrophage phenotypes in chronic hepatitis C infection. Correlation with disease activity / S.I. Khakoo, P.N. Soni, K. Savage et al.// Am. J. Pathol. 1997. Vol. 150. P. 963-970.
15. Казначеев, К.С. Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза // Гематология и трансфузиология. 1999. Т.44(1). С. 40-43.

FEATURES OF CYTOKINE REGULATION AT CHRONIC VIRUS HEPATITISES AT CHILDREN

© 2010 V.A. Keltsev, O.V. Churbakova

Samara State Medical University

In article the immune factors influencing on pathogenesis of chronic virus hepatitises B and C at children are surveyed. For the characteristic of the immune answer at patients with CHB and CHC in replicative and integrative phase we study a sufficient spectrum of cytokines. It is necessary to note, that parameters of cytokines in replicative phase are more brightly expressed, than in integrative.

Key words: *chronic virus hepatitises, replicative phase, integrative phase, cytokines*