

С.Н. Жаров, С.Е. Самсонова, Б.И. Санин, Я.Д. Янковская, И.В. Кузнецова, Л. В. Новикова*

ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 β ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ HCV – ИНФЕКЦИИ

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ИКБ № 3 Москва

*Самсонова Светлана Евгеньевна, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии
119997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rossi08@yandex.ru

♦ Представлены результаты обследования пациентов с различными формами HCV-инфекции, у которых определяли уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β) в различные сроки заболевания и сравнивали с показателями у здоровых доноров. Установлено, что уровень IL-1 β и связанных с ним клинико-биохимических показателей (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови у больных с HCV-инфекцией в начале заболевания повышен и в динамике заболевания снижается. Повышение уровня IL-1 β у больных с различным течением HCV-инфекции свидетельствует о неэффективности проводимой противорецидивной терапии; уровни IL-1 β значительно различаются в зависимости от наличия HCV-инфекции и формы течения инфекционного процесса. Показана диагностическая значимость определения IL-1 β в комплексе с общепринятыми методами в прогнозе течения заболевания.

Ключевые слова: гепатит С, система цитокинов, интерлейкин 1 β , HCV-инфекция

S.N. Jarov, S.E. Samsonova, B.I. Sanin, Ya.D. Yankovskaya, I.V. Kuznetsova, L.V. Novikova
THE IMPORTANCE OF INTERLEIKIN-1 β UNDER DIFFERENT FORMS OF HCV-INFECTION
The N.I. Pirogov Russian research medical university of Minzdrav of Russia, Moscow
The infection clinical hospital, Moscow

♦ The article presents the results of examination of sampling of patients suffering with different forms of HCV-infection. The level of interleukin-1 β , proinflammatory cytokine, different periods of disease were analyzed and compared with corresponding indicators in healthy donors. It is established that the levels of interleukin-1 β and related clinical biochemical indicators (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) are increased in blood serum of patients with HCV-infection at the onset of disease and decrease during the progress of disease. The increase of the level of interleukin-1 β in patients with different dynamics of HCV-infection testifies the ineffectiveness of applied counter-relapse therapy. The levels of interleukin-1 β significantly differ depending on of presence of HCV-infection and form of course of infection process. The diagnostic significance of detection of interleukin-1 β in combination with other common methods for prognosis of course of disease is demonstrated.

Key words: hepatitis C, cytokine system, interleukin-1 β , HCV-infection

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время в лечении гепатит С (ГС), остается много нерешенных вопросов, касающихся этой глобальной проблемы. В первую очередь это критерии хронизации заболевания, индивидуальные подходы к лечению конкретного больного. Ответы на эти вопросы может дать дальнейшее изучение патогенеза HCV – инфекции и особенностей иммуногенеза больного.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось определение диагностической и прогностической значимости уровня интерлейкина-1 β (IL-1 β) в зависимости от различных форм HCV-инфекции.

Система цитокинов у человека обеспечивает высокое качество информационных взаимодействий на уровне организма.

Система цитокинов – универсальная, полиморфная, регуляторная сеть медиаторов, которые предназначены для контроля процессов пролиферации, дифференцировки, эффекторных функций клеток и клеточных популяций, а также процессов их апоптоза в клеточной, иммунной и других гомеостатических системах организма [3].

В настоящее время описано более 100 цитокинов, которые различаются как по своей структуре, так и по биологической активности.

При инфекционном процессе происходит активация каскада цитокиновой сети и обязательно запускается типовая реакция воспаления.

При патологии IL-1 β обладает ярко выраженными си-

стемными эффектами, участвует в реализации системных патологических процессов, а также в процессах регуляции секреции гормонов при стрессе и инфекциях [5].

При прогрессировании хронического гепатита С (ХГС) с нарастанием фиброза печеночной паренхимы выраженность региональной иммунной дисфункции неуклонно увеличивается, и это еще более усугубляет те патологические процессы, которые развертываются в ткани печени. Со временем это способствует развитию цирроза печени [2].

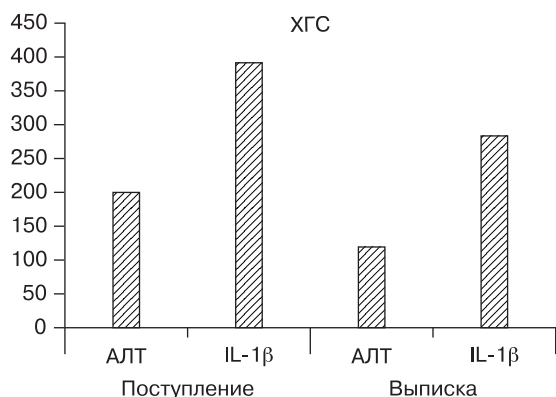
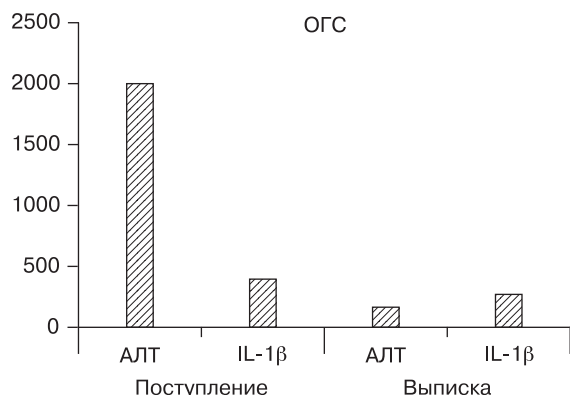
Исследование иммунного статуса больных ХГС выявляет отклонения и в регуляторном и в эффекторных звеньях иммунитета [4].

При ХГС нарушается цитокиновая регуляция иммунореактивности, и в плазме крови пациентов повышаются уровни основных «провоспалительных» цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α). Они рассматриваются как неблагоприятные факторы прогноза. Эти цитокины могут участвовать в процессах альтерации тканей, в частности усиливая прогрессирование фиброза и воспаление в области портальных трактов у больных ХГС. При этом данные цитокины не влияют на экспрессию генов или процессы репликации вируса гепатита С (HCV).

В исследование включено 92 пациента за период с 2009 по 2012 г. Выделены 5 групп: 1-я группа – 34 больных, страдающих хроническим гепатитом С, получающих базисную терапию (дезинтоксикационная терапия, энтеросорбенты, ферменты, витамины); 2-я группа – 25

Соотношение уровней IL-1 β и АЛТ у больных гепатитом С

Показатель	ХГС (n = 18)	ХГС (n = 16)-	ОГС (n = 15)	ОГС (n = 10)
IL-1 β	435 \pm 47,3	62,1 \pm 13,2	295 \pm 54,3	123 \pm 63,5
АЛТ	210 \pm 33,2	100 \pm 19,2	1906 \pm 266	76,3 \pm 7,6

Рис. 1. Соотношение уровней АЛТ и IL-1 β у пациентов с ХГС, получавших базисную терапию.Рис. 2. Соотношение уровней АЛТ и IL-1 β у пациентов с ОГ, получавших базисную терапию.

больных острым вирусным гепатитом С на базисной терапии (аналогично 1-й группе); 3-я группа – 10 пациентов – носителей анти- HCV антител (пациенты, перенесшие ГС без получения противовирусной терапии, имеющие в динамике отрицательную ПЦР РНК HCV и нормальный уровень трансаминаз); 4 группа – 15 здоровых доноров в возрасте от 23 до 47 лет, у которых не было хронических заболеваний); 5 группа – 8 пациентов с рецидивом ГС после противовирусной терапии (ПВТ), получавших ПВТ повторно с добавлением препарата интерлейкина.

Диагноз HCV-инфекции установлен на основании клинико-эпидемиологических критериев, подтвержденных биохимическими, инструментальными данными, обнаружением вирусологических маркеров заболевания (суммарных анти-HCV, обнаружением РНК HCV в сыворотке крови больных методом ПЦР). Наличие гепатитов другой этиологии исключали путем обследования больных на анти-HAV IgM, HbsAg и анти-HDV.

Анализируя полученные данные, больных ХГС в зависимости от уровня IL-1 β и трансаминаз разделили на 2 группы. В 1-й ($n = 18$; 53%) на фоне высокого уровня трансаминаз ($210 \pm 33,2$ Ед/л) регистрируются высокие цифры IL-1 β ($435 \pm 47,3$ пг/мл), что в 4–5 раз выше показателей IL-1 β ($77,8 \pm 16,3$ пг/мл) у обследованных здоровых доноров ($n = 15$) ($p < 0,001$).

Во второй группе пациентов ($n = 16$; 47%) с ХГС уровни IL-1 β ($62,1 \pm 13,2$ пг/мл) достоверно не отличаются от уровня доноров, при этом уровень трансаминаз у них был не более 1,5–3 норм ($100 \pm 19,2$ Ед/л) (см. таблицу 1).

Соотношение уровней АЛТ и IL-1 β у пациентов с ХГС, получавших базисную терапию представлено на рис. 1.

При анализе показателей пациентов с острым гепатитом С (ОГС), получавших базисную терапию в стационаре, наблюдается аналогичная картина – в 60% случаев ($n = 15$) высокий уровень IL-1 β ($295 \pm 54,3$ пг/мл) соответствует высокому уровню трансаминаз (1906 ± 266 Ед/л) (рис. 2). Напротив, у некоторых больных при снижении уровня трансаминаз ($76,3 \pm 7,6$ Ед/л) у 40% пациентов ($n = 10$) уровень IL-1 β был низким ($123 \pm 63,5$ пг/мл) и достоверно отличался от предыдущей группы ($p < 0,05$) (см. таблицу). Однако у некоторых больных при снижении уровня трансаминаз уровень IL-1 β остается высоким. В данной группе больных, по-видимому, высока вероятность хронизации инфекционного процесса.

У пациентов 5-й группы ХГС ранее был проведен курс ПВТ стандартными интерферонами и рибавирином без устойчивого вирусологического ответа. Данным больным назначался повторный курс ПВТ с добавлением препарата интерлейкина. После окончания повторной ПВТ у 2 из 8 пациентов с изначально низким уровнем IL-1 β ПЦР РНК ВГС стала отрицательной. В катанезе – через 6 месяцев после окончания повторного курса ПВТ у данных пациентов сохраняется отрицательный результат ПЦР на РНК ВГС, а уровень IL-1 β стал равен 0. В то же время у пациентов с изначально высоким или резко возрастающим в процессе терапии уровнем IL-1 β ПЦР на РНК ВГС остается положительной.

При высоких показателях IL-1 β у больных ХГС возрастает вероятность неэффективности противовирусной терапии [1].

Уровень IL-1 β у носителей анти-HCV достоверно не отличается от уровня доноров, части больных реконвалесцентов ОГС (40%), а также части больных ХГС (47%), что может свидетельствовать о благоприятном исходе заболевания при остром и хроническом ГС, а также возможности проведения успешной ПВТ.

Таким образом, у больных ХГС высокий уровень IL-1 β может являться неблагоприятным прогностическим признаком ответа на стандартную противовирусную терапию; у больных ОГС высокий уровень IL-1 β позволяет предполагать возможную хронизацию процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жаров С.Н., Самсонова С.Е., Янковская Я.Д., Кузнецова И.В. // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 26–28 марта 2012. – М., 2012. – Т. 10 – С.139.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. и др. // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2007. – № 2 (18). – С. 78–82.
3. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008.
4. Козлов В. К., Стельмах В. В., Радченко В. Г. Современная стратегия комплексного лечения HCV- инфекции: Пособие для врачей СПб.: Диалект, 2008.
5. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. – СПб.: Альтер Эго, 2010.

Поступила 29.06.12