

О.П. Машко, О.В. Рябоконт, А.В. Абрамов

Вміст інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 у сироватці крові хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана криоглобулінемія, цитокіни.

У результаті обстеження 82 хворих на хронічний гепатит С виявлено, що за наявності змішаної криоглобулінемії дисбаланс у системі цитокінів найбільш виражений і характеризується найнижчим вмістом інтерферону- γ та найвищим вмістом інтерлейкіну-4 у сироватці крові хворих. Дисбаланс у системі цитокінів відіграє важливу роль у розвитку ознак змішаної криоглобулінемії.

Содержание интерферона- γ и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С со смешанной криоглобулинемией

О.П. Машко, Е.В. Рябоконт, А.В. Абрамов

В результате обследования 82 больных хроническим гепатитом С выявлено, что при наличии смешанной криоглобулинемии дисбаланс в системе цитокинов наиболее выражен и характеризуется низким содержанием интерферона- γ и высоким содержанием интерлейкина-4 в сыворотке крови больных. Дисбаланс в системе цитокинов играет важную роль в развитии признаков смешанной криоглобулинемии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, цитокины.**Патология.** – 2012. – №1 (24). – С. 98–100

Content of interferon- γ and interleukin-4 in blood serum of patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia

О.П. Машко, Е.В. Рябоконт, А.В. Абрамов

The examination of 82 patients with chronic hepatitis C showed that disbalance in the system of cytokines in patients with chronic hepatitis C with mixed cryoglobulinemia is most pronounced and characterized by the lowest content of interferon- γ and the highest content of interleukin-4 in blood serum. The disbalance in the cytokine system plays an important role in the development of signs of mixed cryoglobulinemia.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, cytokines.**Pathologia.** 2012; №1 (24): 98–100

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, що пов'язано з його поширеністю, високою частотою формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, розвитком позапечінкових проявів, що визначають труднощі діагностики захворювання та його лікування [1]. В останні роки доведено важливу роль імунноопосередкованих механізмів у формуванні ХГС. Центральне місце в регуляції як локальної імунної відповіді, так і загальної реакції організму на патоген належить цитокінам [2]. Як відомо, інтерферон- γ (ІФН- γ) та інтерлейкін-4 (ІЛ-4) є ключовими цитокінами, що продукуються відповідно Т-хелперами 1 та 2 типу і за біологічною дією в багатьох відношеннях виступають антагоністами [3].

Порушення балансу Тх-1/Тх-2 цитокінової продукції є одним із механізмів неадекватної імунної відповіді при HCV-інфекції, що сприяє її персистенції та прогресуючому хронічному перебігу захворювання [4]. Доведено, що висока частота формування хронічних форм HCV-інфекції зумовлена «вислизанням» вірусу з-під імунного нагляду завдяки швидким мутаціям і «маскуванню» HCV у складі криопреципітатів змішаних криоглобулінів [5].

Змішані криоглобуліни проявляють себе як імунні комплекси, що зумовлюють розвиток васкуліту дріб-

них і середніх судин з ураженням відповідних органів і тканин [6]. Доведено роль змішаної криоглобулінемії як основного чинника розвитку позапечінкових проявів ХГС [7], а HCV – як основного етіологічного фактора змішаної КГЕ [8].

Мета роботи

Визначити вміст інтерферону- γ та інтерлейкіну-4 у хворих на хронічний гепатит С за наявності змішаної криоглобулінемії.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 82 хворих на ХГС віком від 20 до 59 років, які проходили обстеження в гепатологічному центрі ЗОІКЛ (жінок – 33, чоловіків – 49). Діагноз встановлювали на підставі результатів клініко-біохімічних, інструментальних і вірусологічних досліджень з генотипуванням HCV-RНК методом полімеразної ланцюгової реакції.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів у сироватці крові. Методом імуоферментного аналізу – вміст ІФН- γ (Bender MedSystems, Austria) та ІЛ-4 (DIACLONE, Europe) у сироватці крові з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія). Спеціальні методи дослідження проведено в ЦНДІ ЗДМУ (директор – д. мед. н., проф. А.В. Абрамов).

Хворих на ХГС розподілено на групи: I – 64 хворих зі змішаною КГЕ (основна група), II – 18 хворих без КГЕ (група порівняння). Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням стандартного пакету програм «Excel» та «Statistica 6,0 for Windows».

Результати та їх обговорення

Серед обстежених хворих на ХГС зареєстровано 1, 2 та 3 генотипи HCV. Переважали хворі, інфіковані 1 (47,8%) і 3 (43,5%) генотипом, інфікування 2 генотипом HCV відзначено лише у 5,8% хворих. Залежності розвитку змішаної КГЕ від генотипу вірусу не виявлено.

У результаті здійснених досліджень серед хворих на ХГС зі змішаною КГЕ (I група) у більшості (51 – 79,7%) пацієнтів виявлено клінічні прояви, асоційовані з КГЕ. Найчастіше реєстрували загальну слабкість – у 48 (75%) пацієнтів, артралгії – у 23 (35,9%) пацієнтів, пурпуру виявлено під час огляду чи за анамнестичними даними у 19 (29,7%) хворих. Повна тріада Мельтцера мала місце у 11 (17,2%) пацієнтів. У 9 (14,1%) випадках діагностовано синдром Рейно (ангіоспастична стадія). Периферичну полінейропатію, виявлену під час опитування (скарги на біль, парестезії, судом у кінцівках) або при об'єктивному обстеженні (гіпостезія, помірні трофічні порушення), зареєстровано у 18 (28,1%) хворих I групи. Ознаки ураження нирок (помірна протеїнурія, мікрогематурія) відзначено у 1 (1,6%) пацієнтки зі змішаною КГЕ. На відміну від хворих на ХГС з ознаками змішаної КГЕ, у пацієнтів у 10 (55,6%) II групи відзначено загальну слабкість, у 4 (22,2%) – артралгії, у 1 (5,6%) – шкірну пурпуру. Проте ступінь їх виразності був меншим, ніж у хворих I групи.

У результаті біохімічних досліджень крові виявлено, що середнє значення активності АлАТ у хворих ХГС зі змішаною КГЕ статистично не відрізнялось ($p > 0,05$) від цього показника у пацієнтів II групи без КГЕ і склало відповідно $2,4 \pm 0,2$ та $2,5 \pm 0,3$ ммоль/год/л. При подальшому аналізі структури цитолітичного синдрому помірну активність АлАТ (від 3 до 10 норм) реєстрували частіше у пацієнтів II групи (66,7% проти 54,6% хворих зі змішаною КГЕ), у кожного третього пацієнта I та II групи відзначено низьку активність АлАТ (нижче 3 норм), активність цього ферменту у межах норми зареєстровано лише у кожного 10 пацієнта I групи.

Дослідження рівня цитокінів у сироватці крові виявило зниження ($p < 0,05$) вмісту ІФН- γ у пацієнтів I групи до $0,29 \pm 0,02$ пг/мл, порівняно зі здоровими особами. На відміну від пацієнтів з ознаками змішаної КГЕ, у хворих II групи вміст ІФН- γ мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$) (табл. 1).

У результаті дослідження вмісту ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС, незалежно від наявності супутньої змішаної КГЕ, виявлено достовірно ($p < 0,01$) вищий вміст цього цитокіну, порівняно з показниками здорових осіб; він склав відповідно $0,66 \pm 0,09$ пг/мл у пацієнтів I групи і $0,33 \pm 0,05$ пг/мл у хворих II групи проти $0,06 \pm 0,01$ пг/мл у

осіб контрольної групи. Порівняльний аналіз кількісного вмісту ІЛ-4 у сироватці крові зареєстрував найвищий ($p < 0,05$) його вміст у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ, порівняно не лише зі здоровими особами, але й з пацієнтами II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст ІФН- γ та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС залежно від наявності змішаної КГЕ (M \pm m)

Показник \ Групи	Здорові особи (n=20)	Хворі на ХГС	
		I група (n=64)	II група (n=18)
ІФН- γ , пг/мл	$0,47 \pm 0,08$	$0,29 \pm 0,02^*$	$0,43 \pm 0,09$
ІЛ-4, пг/мл	$0,06 \pm 0,01$	$0,66 \pm 0,09^{**}$	$0,33 \pm 0,05^*$

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$); ** – порівняно з хворими II групи ($p < 0,05$).

При дослідженні кореляційних взаємозв'язків показника активності цитолітичного синдрому з вмістом досліджуваних цитокінів у пацієнтів зі змішаною КГЕ виявлено позитивний зв'язок між активністю АлАТ у сироватці крові та вмістом ІЛ-4 ($r = 0,31$, $p < 0,05$) й зворотний зв'язок з вмістом ІФН- γ у сироватці крові ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав також негативний взаємозв'язок між вмістом ІФН- γ та ІЛ-4 ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Зареєстровано кореляцію між концентрацією кріоглобулінів у сироватці крові та вмістом ІФН- γ ($r = -0,32$, $p < 0,05$) та ІЛ-4 ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Відомо, що порушення функціонування системи ІФН є однією з ключових ланок у патогенезі вірусних гепатитів. Зменшення продукції ІФН- γ у хворих на HCV-інфекцію певною мірою пов'язано з низькою здатністю вірусу індукувати синтез інтерферону, що в кінцевому підсумку призводить до зниження проти-вірусного захисту клітин [9]. Стабільно низька продукція прозапального цитокіну ІФН- γ , що зумовлена слабкою імуногенністю HCV, є однією з причин не лише формування, але й прогресування ХГС [10]. Проте не тільки порушення в системі ІФН відіграють роль у прогресуванні ХГС. Насамперед порушення балансу T α -1/T α -2 цитокінової продукції є одним із механізмів неадекватної імунної відповіді при HCV-інфекції, що сприяє її персистенції та прогресуючому хронічному перебігу захворювання [4,11]. Протизапальний цитокін ІЛ-4, що індукує диференціювання Т-хелперів 2 типу, безпосередньо є фактором росту В-лімфоцитів і необхідний для утворення плазматичних клітин, що секретують імуноглобуліни різних класів, у тому числі й ті, що входять до складу кріоглобулінів. До того ж, HCV здатний реплікуватись не лише в гепатоцитах, але й у клітинах імунної системи, зумовлюючи їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, сприяючи утворенню змішаних кріоглобулінів [12]. Виявлений у здійсненому дослідженні найнижчий вміст ІФН- γ і найвищий вміст ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ХГС

за наявності ознак змішаної КГЕ, а також кореляційні зв'язки між вмістом кріокриту та рівнем досліджуваних цитокинів, на нашу думку, підтверджують важливу роль змін параметрів цитокинового балансу в розвитку ознак змішаної КГЕ.

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією виявлено найнижчий вміст інтерферону- γ у сироватці крові, порівняно зі здоровими особами, а також зареєстровано негативний кореляційний зв'язок між вмістом цього цитокину та рівнем кріокриту.

2. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією виявлено найвищий вміст інтерлейкіну-4 у сироватці крові порівняно не лише зі здоровими особами, але й з хворими на хронічний гепатит С без супутньої кріопатії. Між вмістом інтерлейкіну-4 та концентрацією кріоглобулінів у сироватці крові зареєстровано позитивний кореляційний зв'язок.

3. Дисбаланс у системі цитокинів відіграє важливу роль у розвитку ознак змішаної кріоглобулінемії.

Список літератури

1. *Андрейчин М.А.* Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябокони, В.С. Копча. – ТДМУ: Укрмедкнига, 2010. – 187 с.
2. *Жукова Е.А.* Изменения цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / Е.А. Жукова, Н.А. Каплина С.В. Романова, М.В. Groshovkina, И.А. Тимченко, И.В. Маянская, Н.И. Толкачева, Л.В. Коркоташвил // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, №4. – С. 41–45.
3. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16–22.
4. *Нейко Є.М.* Вплив цитокинів на перебіг хронічного гепатиту С / Є.М. Нейко, Н.Г. Вірстюк // Журн. АМН України. – 2001. – Т. 7, №3. – С. 576–583.
5. *Agnello A.* Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective / A. Agnello // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 1375–1379.
6. *Вермель А.Е.* Криоглобулины и криоглобулинемия / А.Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2000. – №12. – С. 14–18.
7. *Sterling R.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R. Sterling, S. Bralaw // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 53–59.
8. *Agnello V.* A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia / V. Agnello, R.T. Chung, L.M. Kaplan // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1490–1495.
9. *Boyer J.L.* Liver cirrhosis and its development / J.L. Boyer, H.E. Blum, K.P. Maier et al. – Boston-London: Dordrecht, 2000. – 354 p.
10. *Павлова Л.Е.* Система интерферона при вирусных гепатитах / Л.Е. Павлова, В.В. Макашова, А.К. Токмалаев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №1. – С. 48–51.
11. *Скляр Л.Ф.* Цитокиновый профиль при хроническом гепатите С / Л.Ф. Скляр, Н.Д. Никифоров, Е.В. Маркелова и др. // Клиническая медицина. – 2005. – №10. – С. 40–45.
12. *Masahiko Ito* HCV Infection and B-Cell Lymphomagenesis / Masahiko Ito, Hideki Kusunoki, Kazunari Yamaguchi et al. // Adv. Hematol. – 2011 Jun.

Відомості про авторів:

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Рябокони О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології ЗДМУ, директор ЦНДЛ.

Адреса для листування:

Машко Оксана Павлівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. інфекційних хвороб.

Тел.: (061) 214 95 24.

Надійшла в редакцію 07.02.2012 р.