

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

М.М. Абдикеримов

Рассматриваются показатели уровня цитокинов при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) и их зависимость от тактики лечения, коррелирующей с биохимическими показателями исследования.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; медиатор иммунного ответа; базисная терапия; противовирусная терапия; рецидив; биохимические тесты.

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться важной проблемой инфектологии либо именно это заболевание является главной причиной развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Вирусный гепатит С широко распространен среди населения планеты. Предположительно вирусом гепатита С (НСV) инфицированы, по разным оценкам, 170–400 млн человек [1, с. 50–54]. В среднем цирроз печени развивается у 6,5 % пациентов после 20 лет [2] и у 20 % – после 40 лет хронической НСV-инфекции [3, 4].

Особенно актуально исследование роли иммунной системы в процессе интерферонотерапии. Неэффективность ее зачастую связана с иммунными нарушениями у больного ХВГС [5–8]. В связи с этим использование иммуномодулирующей терапии (в том числе цитокинотерапии) в комплексном лечении больных ХВГС приобретает большой научный и практический интерес.

Цель исследования – выявить корреляционную связь между показателями уровней цитокинов и данными клинических исследований.

Материалы и методы. В наших исследованиях больные получали комбинированную противовирусную терапию: интерферон- α + рибавирин. Был использован пегилированный интерферон α -2a (Пегасис, компания Хоффманн – Ля Рош) в дозе 180 мкг/нед. подкожно в комбинации с рибавирином (Копегус, компания Хоффманн – Ля Рош) 800–1200 мг/ежедневно внутрь. Продолжительность лечения определялась генотипом вируса НСV. В случае выявления I генотипа больному назначалась противовирусная терапия (ПВТ) в течение 48 недель, в любом другом случае – продолжительность лечения – 24 недели. Показанием к назначению противовирусной терапии являлись повышенная активность АЛАТ (в 1,5 раза и более), наличие НСV-РНК в сыворотке. Параллельно проводилось наблюдение за 40 больными хроническим гепатитом С, которые получали базисную терапию и составили контрольную группу. Больным проводился комплекс клинико-биохимических исследований, определялась активность репликации НСV, содержание медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ). По-

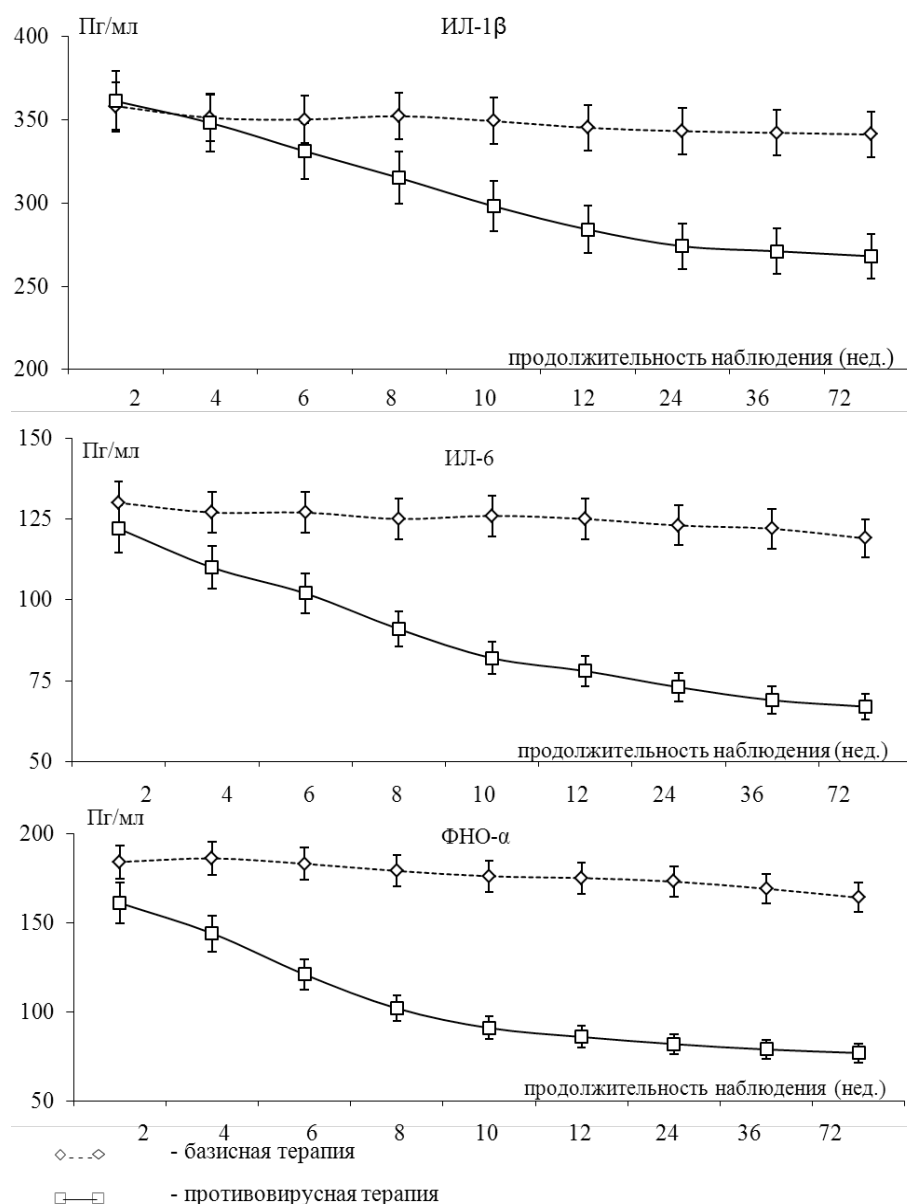


Рисунок 1 – Динамика показателей ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α при базисной терапии и противовирусной терапии

казатели изучались при динамическом наблюдении за больными на фоне проводимой противовирусной и базисной терапии. Исследования проводили до начала терапии α -интерфероном и в процессе динамического наблюдения в течение 24 недель, 48 недель, через 3 и 6 месяцев после окончания противовирусной терапии (ПВТ).

С учетом исхода лечения все больные были разделены на две группы. В первую группу вошло 32 больных (71,1 %), у которых наблюдался устой-

чивый вирусологический ответ (спустя 24 недели и далее двух лет после окончания лечения стойко отсутствовала HCV-РНК, показатели АЛАТ были нормальными). Вторую группу составили 13 больных (28,9 %) с рецидивом (выявлялась HCV-РНК, зарегистрирован повторный подъем АЛАТ).

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена при помощи программы Statistica for Windows. Достоверность различий в величине средних значений оценивали при помо-

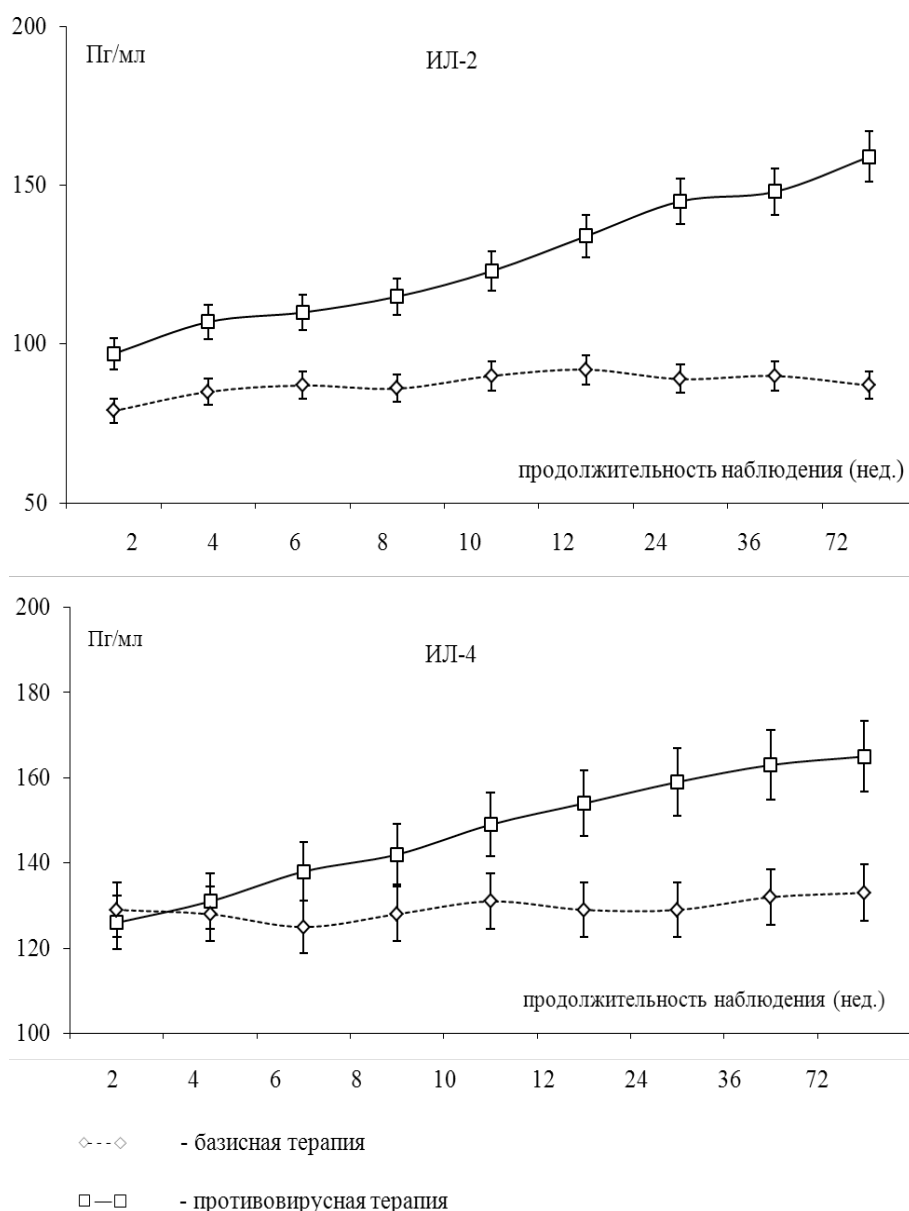


Рисунок 2 – Динамика показателей ИЛ-2, ИЛ-4 у больных ХГС при базисной и противовирусной терапии

щи коэффициента Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты обсуждения. В группе больных, получавших ПВТ, к концу лечения отмечалось снижение показателей ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α почти у половины больных – 23 (53 %), 18 (42 %), 24 (54 %) человек соответственно. Это касалось также снижения средних показателей ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α после ПВТ по сравнению с исходными данными

($358,4 \pm 27,3$ Пг/мл, $128,5 \pm 10,8$ Пг/мл, $166,8 \pm 14,3$ Пг/мл и $278,5 \pm 22,9$ Пг/мл, $75,8 \pm 6,3$ Пг/мл, $82,9 \pm 6,3$ Пг/мл $p = 0,018$, $p = 0,025$, $p = 0,014$) (рисунок 1). В группе больных, получавших базисную терапию, снижение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α было зарегистрировано значительно реже – у 4 (10 %), 5 (12 %), 4 (10 %), $p < 0,01$. Среднее значение медиаторов изменялось незначительно ($324,7 + 28,5$ Пг/мл, $123,6 + 10,2$ Пг/мл, $158,4 + 12,5$ Пг/мл и $312,5 + 24,2$ Пг/

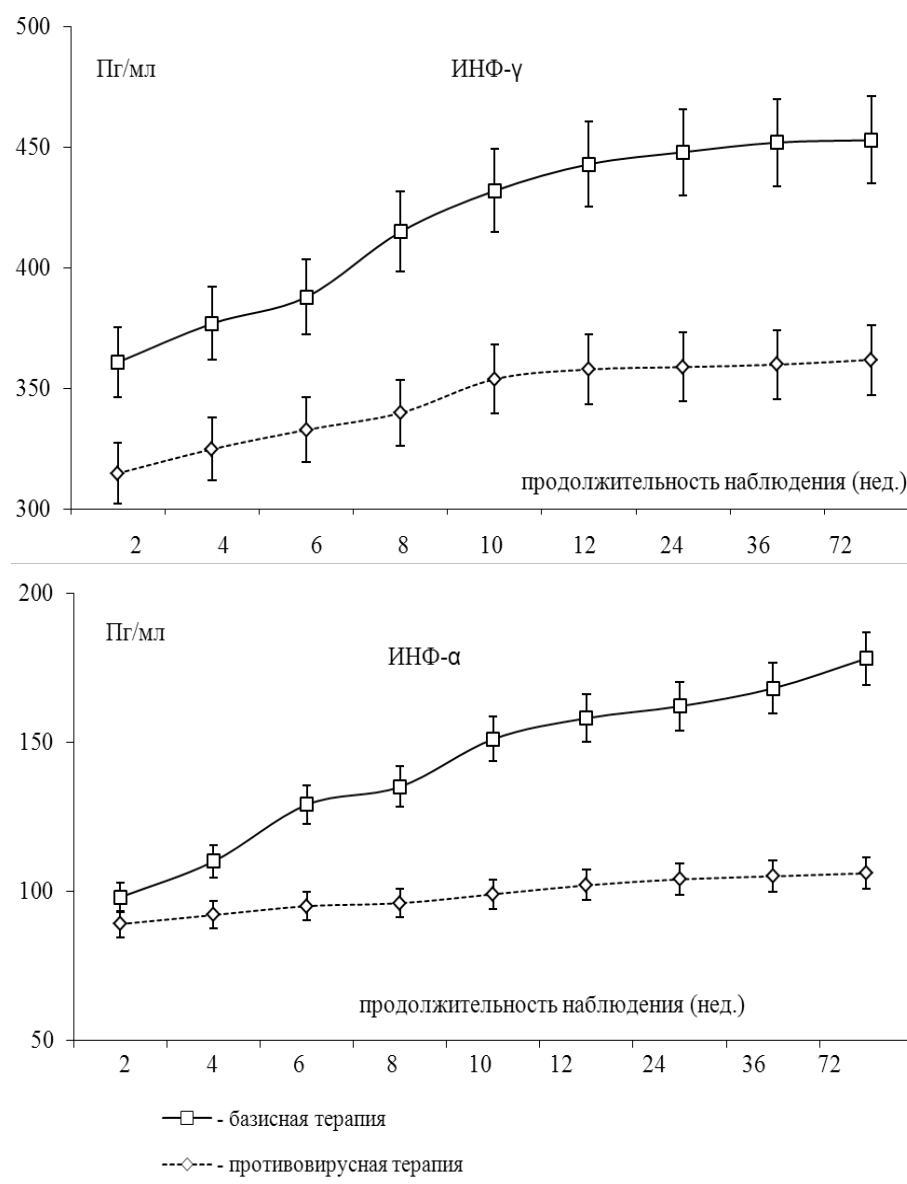


Рисунок 3 – динамика показателей ИНФ-γ и ИНФ-α у больных ХГС при базисной и противовирусной терапии

мл, $115,6 \pm 1,3$ Пг/мл, $142,6 \pm 12,2$ Пг/мл, соответственно; $p = 0,127$, $p = 0,231$, $p = 0,216$) (см. рисунок 1). Это способствовало быстрой положительной динамике АЛАТ и тимоловой пробы в группе больных с ПВТ ($0,70 \pm 0,02$ мккат и $0,14 \pm 0,05$ мккат, $p = 0,022$; $8,23 \pm 0,45$ ЕД и $3,52 \pm 0,24$ ЕД, $p = 0,045$) по сравнению с пациентами, получавшими базисное лечение ($0,74 \pm 0,01$ мккат и $0,58 \pm 0,08$ мккат, $p = 0,125$; $7,82 \pm 0,43$ ЕД и $6,34 \pm 0,48$ ЕД, $p = 0,263$).

В группе пациентов, получавших ПВТ и базисную терапию, между показателями ИЛ-1β, ИЛ-6,

ФНО-α и АЛАТ сохранялась положительная слабая корреляция ($r = 0,22$, $r = 0,18$, $r = 0,27$, $r = 0,15$, $r = 0,17$, $r = 0,22$), с тимоловой пробой корреляционные отношения носили такой же характер ($r = 0,12$, $r = 0,15$, $r = 0,21$, $r = 0,08$, $r = 0,24$, $r = 0,13$).

Иная тенденция была отмечена при оценке уровня медиаторов ИЛ-2, ИНФ-α, ИНФ-γ. Зарегистрировано их существенное повышение при окончании ПВТ по сравнению с соответствующими значениями до лечения ($84,7 \pm 6,5$ Пг/мл, $95,6 \pm 7,4$ Пг/мл, $335,8 \pm 25,6$ Пг/мл и $158,6 \pm 13,7$ Пг/

мл, $178,4 \pm 12,6$ Пг/мл, $452,7 \pm 32,8$ Пг/мл; $p = 0,015$, $p = 0,032$, $p = 0,028$) (рисунки 2, 3). Уровень ИЛ-4 изменялся незначительно ($135,8 \pm 10,1$ Пг/мл и $160,7 \pm 14,3$ Пг/мл $p = 0,267$) (см. рисунок 2). В этой группе больных между значениями ИЛ-2, ИНФ- α , ИНФ- γ и АЛАТ была выявлена отрицательная корреляция низкой интенсивности ($r = -0,21$, $r = -0,08$, $r = -0,11$), с тимоловой пробой отмечена также обратная слабая корреляция ($r = -0,15$, $r = -0,08$, $r = -0,012$).

У пациентов, получавших базисную терапию, показатели ИЛ-2, ИНФ- α , ИНФ- γ практически не изменялись ($76,5 \pm 6,8$ Пг/мл, $88,4 \pm 5,1$ Пг/мл, $315,6 \pm 23,4$ Пг/мл и $92,6 \pm 7,5$ Пг/мл, $102,8 \pm 8,3$ Пг/мл, $358,7 \pm 26,3$ Пг/мл; $p = 0,453$, $p = 0,526$, $p = 0,328$) (см. рисунок 3). В этой группе между значениями ИЛ-2, ИНФ- α , ИНФ- γ и АЛАТ была зарегистрирована слабая положительная корреляция ($r = 0,14$, $r = 0,18$, $r = 0,12$).

В наших исследованиях УВО был отмечен у 32 (71,1 %) больных. У 13 (28,9 %) больных не удалось достигнуть стабильной ремиссии. По данным первичного обследования не выявлено различий в изучаемых показателях медиаторов иммунного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ) в группах больных с разными результатами ПВТ ($359,4 \pm 25,6$ Пг/мл, $104,8 \pm 9,6$ Пг/мл, $112,8 \pm 9,8$ Пг/мл, $128,4 \pm 10,2$ г/мл, $112,6 \pm 10,2$ Пг/мл, $103,8 \pm 9,7$, $425,7 \pm 38,3$ Пг/мл и $342,6 \pm 25,6$ Пг/мл, $95,7 \pm 8,3$ Пг/мл, $118,3 \pm 10,8$ Пг/мл, $106,8 \pm 9,3$ Пг/мл, $102,5 \pm 8,5$ Пг/мл, $93,8 \pm 8,2$ Пг/мл, $405,2 \pm 39,6$ Пг/мл; $p = 0,653$, $p = 0,486$, $p = 0,534$, $p = 0,445$, $p = 0,625$, $p = 0,387$, $p = 0,513$ соответственно).

Оценивая динамику показателей медиаторов иммунного ответа у больных с УВО, отмечено значительное повышение показателей ИНФ- γ и ИНФ- α на четвертой неделе терапии ($425,7 \pm 38,3$ Пг/мл; $105,8 \pm 9,7$ Пг/мл и $562,8 \pm 45,3$ Пг/мл, $163,5 \pm 12,4$ Пг/мл; $p = 0,026$, $p = 0,034$). У больных с последующим рецидивом отсутствовало существенное повышение изучаемых медиаторов ($405,2 \pm 39,6$ Пг/мл, $93,4 \pm 8,2$ Пг/мл и $459,3 \pm 35,7$ Пг/мл, $102,5 \pm 9,3$ Пг/мл; $p = 0,256$, $p = 0,351$). У паци-

ентов первой и второй групп между содержанием ИНФ- γ , ИНФ- α и АЛАТ сохранялась обратная корреляция слабой интенсивности ($r = -0,18$, $r = -0,13$, $r = -0,24$, $r = -0,21$).

Таким образом, значительное нарастание показателей ИНФ- γ и ИНФ- α через четыре недели терапии наряду с изменениями HCV-RНК может служить критерием прогнозирования УВО.

Литература

1. *Онищенко Г.Г.* Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, И.В. Шахгильдян // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000. № 1.
2. *Freeman A.J., Dore G.J., Law M.G. et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // Hepatology. 2001. Vol. 34, № 4. Pt 1. P. 809–816.
3. *Agnello V., De Rosa F.G.* Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues // J Hepatol. 2004. Vol. 40, № 2. P. 341–352.
4. *Dore G.J., Freeman A.J., Law M., Kaldor J.M.* Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? // J Gastroenterol Hepatol. 2002. Vol. 17, № 4. P. 423–430.
5. *Скляр Л.Ф.* Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хроническом гепатите С / Л.Ф. Скляр // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8. № 1. С. 81–86.
6. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном-альфа / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, Е. А. Лукина и др. // Терапевт. арх. 2002. № 2.
7. *Foster G.* The management of chronic hepatitis C: clinical audit of a biopsy based management algorithm / G. Foster, R. Goldin, J. Main // Br. Med. J. 1997. Vol. 315. P. 453–8.
8. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saadeh, G. Cammell, W.D. Carey et al. // Hepatology. 2001. Vol. 33, № 1. P. 196–200.