

© Гололобова О. В.

УДК 616.36-002-022.6-092:612.017

Гололобова О. В.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДЛЯ ПЕРЕБІГУ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна (м. Харків)

Gololobova_O@mail.ru

Дана робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль цитокинової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В», № державної реєстрації 0103 У 004141.

Вступ. У структурі інфекційних захворювань проблема вірусних гепатитів (ВГ) є однією з найбільш актуальних [1, 2, 4-6]. Відповідно до сучасних даних, однією з причин розвитку хронічної HCV-інфекції більшість авторів вважає неповноцінність відповідної реакції організму у зв'язку з порушенням функціонування імунної системи, вказуючи на істотну значущість імунологічних механізмів у патогенезі HCV-інфекції, їх участь у елімінації збудника та пошкодженні печінки [2, 3, 5]. Але остаточно не вивчено фактори, що дозволяють HCV зберігатися в організмі, умови, що впливають на розвиток хронічних форм хвороби, причини ефективності в одних випадках та неефективності етіотропних та патогенетичних методів лікування – в інших. В цілому, не дивлячись на велику кількість досліджень, присвячених ролі окремих показників імунної відповіді в патогенезі ГС, неможливо виявити узагальнюючу картину взаємодії імунологічних показників (ІП) і цитокінів (ЦК) при даній патології, оскільки результати досить суперечливі [3, 5]. У зв'язку з цим, необхідно застосовувати комплексний підхід для оцінки стану імунного балансу в організмі, одночасно досліджуючи рівні декількох ІП, які характеризують клітинну, так і гуморальну ланку імунітету, рівень цитокинової регуляції при ГС та ХГС, взаємозв'язок ІП та клінічних проявів захворювання, тим більше в динаміці, на одній когорті хворих, що дає можливість прослідити зміни в імунному гомеостазі при спостереженні за хворими від гострої до хронічної стадії, виявляючи можливі імунологічні критерії прогнозування HCV-інфекції, а також роль ІП як факторів, що визначають клінічний перебіг, прогноз та ефективність лікування. Передбачуваний комплексний підхід до серологічного обстеження актуальний для хворих на ГС, перш за все, тому, що це захворювання досить часто переходить в хронічну форму, отже, патологічний процес носить складний, комплексний характер. Відомо, що гострий перебіг HCV-інфекції та загострення ХГС можуть буди клінічно подібними. Ці обставини диктують необхідність забезпечення практичну галузь охорони здоров'я моніторингом специфічних маркерів в різні фази захворювання для визначення критеріїв їх розмежування та прогнозу подальшого розвитку патологічного процесу.

Мета дослідження – удосконалити діагностичну тактику та виявити закономірності імунної відповіді залежно від перебігу HCV-інфекції на підставі порівняння клініко-імунологічних показників у хворих на ГС та ХГС.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежені 155 хворих на HCV-інфекцію, серед них ГС встановлено у 23,9%, ХГС – 76,1%, віком від 18 до 70 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні. Серед обстежених хворих на ГС та ХГС переважали особи чоловічої статі (67,6 та 72% відповідно), середній вік склав (30,5±2,2 і 33,8±1,1 років відповідно). Діагноз встановлювали на підставі клініко-анамнестичних, епідеміологічних, лабораторних та інструментальних даних. Етіологічну верифікацію діагнозу здійснювали виявленням у сироватці крові специфічних серологічних маркерів ГС (анти-HCV (сум), анти-HCV IgM і Ig G, анти-HCV core та анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5) методом ІФА. Клініко-патогенетичні варіанти перебігу, форму та ступінь тяжкості ГС визначали згідно із загальноприйнятими в клінічній практиці критеріями (МКХ-10). Діагноз ХГ встановлювали відповідно до сучасної міжнародної класифікації хвороб печінки (1994), з метою визначення особливостей сероконверсії АТ до різних епітопів HCV проведено дослідження вмісту антитільного спектру крові у 37 хворих на ГС в динаміці в періоді розпалу (на 7,4±0,3 день жовтяниці), повторно – в періоді клініко-біохімічної ремісії на 30±1,6 день від початку жовтяничного періоду перед випискою із стаціонару, а також 118 хворим на ХГС при госпіталізації, використовуючи тест-системи виробництва НВО «Вектор ВЕСТ» (Росія). Імунологічні дослідження включали визначення основних субпопуляцій лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺), загальної кількості Ig A, M, G, ЦІК та рівнів цитокінів (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ІФН- γ) у сироватці крові. Основні субпопуляції лімфоцитів периферичної крові визначали методом імунофлюоресцентної мікроскопії з використанням набору моноклональних та поліклональних АТ для визначення диференційних АГ лімфоцитів людини виробництва ООО «Сорбент» (Росія) відповідно до інструкції виробника. Для дослідження вмісту Ig A, M, G в сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі. Концентрацію ЦІК в крові хворих визначали за методикою Діжона. Для визначення рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ІФН- γ у сироватці крові використовували тест-системи ООО «Протеиновый контур» (Росія), а для ФНП- α – ООО «Цитокин» (Росія), користуючись інструкцією виробника. Імунологічні показники вивчали в периферичній крові 30 хворих на ГС у динаміці захворювання – у періоді розпалу та клініко-біохімічної ремісії, та 60 хворих на ХГС – до призначення терапії. Статистична обробка результатів дослідження була здійснена за допомогою Microsoft Excel 2007 (ліц. № RW2FR-7DFDD-TCF8J-9K9BJ-MJ678) на комп'ютері Pentium II Celeron 850 PPGA.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Результати досліджень та їх обговорення. Специфічна гуморальна імунна відповідь при ГС виникає на епітопи вірусу і характеризується утворенням антитіл (АТ), спрямованих проти структурних та неструктурних антигенів HCV. Дослідження сероконверсії до різних епітопів білків вірусу ГС дозволило виявити, що анти-HCV (сум) визначалися в сироватці крові всіх хворих на ГС. Частота виявлення та спектр АТ залежали від строків захворювання. В періоді розпалу анти-HCV Ig M виявлялися у сироватці крові 100% хворих на ГС, при повторному дослідженні в середньому через 30±1,6 днів частота їх виявлення вірогідно знижувалася і досягала 75,7% (p<0,05). У хворих на ХГС

анти-HCV Ig M виявлялися рідше – 65,3% (p<0,05). Анти-HCV core (сум) в перші 10 днів жовтяниці виявлялися у 73% хворих на ГС, ймовірно, за рахунок Ig M. При повторному обстеженні через 30±1,6 днів від початку жовтяниці у цих же хворих частота реєстрації анти-HCV core зростала до 81,1%, що, можливо, пов'язано із підвищенням Ig G. Майже у всіх хворих на ХГС (98,3%) були виявлені анти-HCV core (сум). Серед неструктурних білків привертає увагу висока частота реєстрації анти-HCV NS3 в періоді розпалу ГС (75,7%). Повторне обстеження в динаміці виявило підвищення частоти виявлення цих АТ (86,5%). В періоді розпалу ГС анти-HCV NS4 та анти-HCV NS5

Таблиця

Рівні основних імунологічних показників у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію (M±m)

Показники		Хворі на ГС, період розпалу (n=30)	Хворі на ГС, період клініко-біохімічної ремісії (n=30)	Хворі на ХГС (n=60)	Контроль (n=20)
CD3⁺	(%)	64,21±1,34 ^{1,2}	59,21±1,29 ¹	56,7±1,18 ¹	71,5±1,5
	(Ч10i/мк)	1,42±0,06 ^{1,2,3}	1,26±0,03	1,16±0,04 ¹	1,63±0,08
CD4⁺	(%)	34,16±1,07 ^{1,2,3}	30,6±0,98 ¹	28,15±0,82 ¹	42,0±1,31
	(Ч10i/мк)	0,72±0,03 ^{1,2,3}	0,63±0,03 ¹	0,59±0,02 ¹	0,84±0,05
CD8⁺	(%)	29,16±0,78 ³	30,6±0,7	25,38±0,69 ¹	29,4±0,9
	(Ч10i/мк)	0,61±0,03 ³	0,64±0,03	0,51±0,02	0,58±0,09
IPI		1,17±0,06 ¹	1,1±0,05 ¹	1,1±0,06 ¹	1,46±0,10
CD16⁺	(%)	16,61±0,6 ^{1,2,3}	12,6±0,46 ¹	9,9±0,42 ¹	14,52±0,44
	(Ч10i/мк)	0,36±0,02 ^{1,2,3}	0,25±0,01 ¹	0,17±0,03 ¹	0,3±0,01
CD20⁺	(%)	16,91±0,47 ^{1,2,3}	18,11±0,23 ¹	21,13±0,36 ¹	13,5±0,41
	(Ч10i/мк)	0,34±0,02 ^{1,2,3}	0,39±0,01 ¹	0,46±0,04 ¹	0,27±0,02
CD25⁺	(%)	21,40±0,92 ^{1,2,3}	18,41±0,86 ¹	11,09±0,49 ¹	13,0±0,45
	(Ч10i/мк)	0,46±0,03 ^{1,2,3}	0,37±0,03 ¹	0,22±0,01	0,25±0,05
ЦІК	(од)	13,96±0,48 ¹	13,62±0,57 ¹	15,62±0,79 ¹	10,0±1,3
Ig A	(г/л)	2,30±0,18	2,27±0,2	2,16±0,07	2,23±0,61
Ig M	(г/л)	1,98±0,11 ^{1,2,3}	1,54±0,12 ¹	1,41±0,06 ¹	0,99±0,27
Ig G	(г/л)	11,52±1,20 ^{2,3}	14,95±1,16 ¹	17,82±0,57 ¹	11,58±0,9
ФНП-α	(пкг/мл)	67,51±3,1 ^{1,2,3}	54,34±2,72 ^{1,2}	40,17±1,45 ¹	25,42±2,02
ІФН-γ	(пкг/мл)	100,5±8,67 ^{1,2,3}	70,89±6,09 ^{1,2}	12,98±0,64 ¹	21,62±1,2
ІЛ-2	(пкг/мл)	137,4±10,96 ^{1,2,3}	90,23±7,02 ^{1,2}	24,39±1,95 ¹	40,62±2,06
ІЛ-4	(пкг/мл)	25,64±1,04 ^{1,2,3}	35,64±1,1 ^{1,2}	75,87±3,59 ¹	18,72±0,66
ІЛ-10	(пкг/мл)	30,5±1,97 ^{1,2,3}	38,42±1,2 ^{1,2}	80,28±5,01 ¹	23,77±2,14

Примітка: ¹ вірогідна різниця з показниками групи контролю (p<0,05);

² вірогідна різниця з показниками періоду клініко-біохімічної ремісії (p<0,05);

³ вірогідна різниця з показниками хворих на ХГС (p<0,05).

не виявлялися, але в подальшому, через $30 \pm 1,6$ днів від початку жовтяничного періоду, частота їх визначення склала 67,6% та 48,6% відповідно. При хронічному перебігу ГС анти-HCV NS3 виявлялися практично у всіх хворих (97,5%), а анти – HCV NS4 та анти – HCV NS5 – у 91,5% та 72,9% хворих відповідно, при цьому анти-HCV NS5 визначалися вірогідно рідше порівняно з анти-HCV NS3 та анти-HCV NS4 ($p < 0,05$). Згідно з даними аналізу імунологічних порушень, а також визначення кореляційних зв'язків між показниками імунної відповіді у хворих на HCV- інфекцію виявлено порушення балансу клітинної й гуморальної ланок імунітету, залежно від такого фактору як гострота інфекційного процесу. Результати проведеного дослідження представлені в **табл.** У хворих на ГГС в періоді розпалу були вірогідно знижені в крові відносна та абсолютна кількість субпопуляцій лімфоцитів: CD3⁺, CD4⁺, IPI порівняно з такими показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Одночасно з цим спостерігалось вірогідне підвищення відносних та абсолютних показників лімфоцитів з фенотипом CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Також в цей період спостерігалось вірогідне підвищення середніх показників ФНП- α , ІЛ-2, ІФН- γ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Найвищими виявилися рівні ІФН- γ та ІЛ-2, середні показники яких вірогідно перевищували відповідні рівні контрольної групи. Так, середні концентрації ІФН- γ в сироватці хворих на ГГС в 4,7 рази перевищували показники контрольної групи, а ІЛ-2 – в 3,4 рази ($p < 0,05$). В періоді розпалу виявлялося вірогідне збільшення вмісту CD20⁺, ЦІК, Іg М, рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10 порівняно з таким в контрольній групі ($p < 0,05$). В періоді клініко-біохімічної ремісії спостерігались вірогідні зміни вмісту імунокомпетентних клітин порівняно з аналогічними показниками у розпалі ГГС. Так, абсолютні та відносні показники CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ та CD25⁺ вірогідно знижувалися порівняно з аналогічними показниками, виявленими у хворих в періоді розпалу ГГС ($p < 0,05$).

Порівняно з показниками контрольної групи рівні досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів у періоді клініко-біохімічної ремісії також відрізнялися статистично вірогідністю, при цьому і відносні та абсолютні показники CD3⁺, CD4⁺, IPI, CD16⁺ виявилися вірогідно зниженими ($p < 0,05$). Спостерігалось вірогідне підвищення відносних та абсолютних показників CD20⁺, CD25⁺ у хворих на ГГС в періоді клініко-біохімічної ремісії порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Концентрації Іg М в даному періоді вірогідно знижувалися ($p < 0,05$), залишаючись при цьому підвищеними порівняно з аналогічним показником контрольної групи ($p < 0,05$). Також спостерігалось вірогідне підвищення вмісту Іg G порівняно з аналогічним показником в періоді розпалу та контрольній групі ($p < 0,05$). Рівні ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2 в крові хворих на ГГС в періоді клініко-біохімічної ремісії вірогідно знижувалися порівняно з ІП в періоді розпалу, залишаючись при цьому підвищеними порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Дослідження динаміки рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) дозволило виявити протилежну закономірність. Так, їх концентрації в сироватці крові хворих на ГГС в пері-

оді клініко-біохімічної ремісії вірогідно перевищували аналогічні показники у хворих на ГГС в періоді розпалу, а також і в контрольній групі ($p < 0,05$). Отже, гострий перебіг HCV – інфекції в періоді розпалу характеризується дисбалансом клітинної (про що свідчить зниження вмісту CD3⁺, CD4⁺, IPI та одночасне підвищення вмісту CD16⁺, CD25⁺, ІФН- γ , ІЛ-2), активацією гуморальної (підвищення вмісту CD20⁺, ЦІК, Іg М, ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-10) ланок імунітету. Результати контрольнього імунологічного обстеження, проведеного перед випискою із стаціонару, показали, що в періоді клініко-біохімічної ремісії посилюються виявлені порушення (показники CD3⁺, CD4⁺, IPI, CD16⁺ продовжують знижуватися, а CD20⁺, Іg G підвищуються порівняно з періодом розпалу, а ЦІК, ІgМ та CD25⁺ залишаються підвищеними). Також зменшується гіперпродукція ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, але їх рівні залишаються високими, що поєднується із гіперпродукцією ІЛ-4 та ІЛ-10, і створює загрозу хронізації HCV-інфекції. У хворих на ХГС недостатність клітинного імунітету поєднувалася з активацією гуморальної ланки імунної відповіді. При цьому, реєструвалося вірогідне зниження порівняно з показниками контрольної групи відносної та абсолютної кількості лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD25⁺, IPI, відносної кількості CD8⁺ лімфоцитів порівняно з відповідними показниками в контрольній групі ($p < 0,05$). Відносні та абсолютні показники CD20⁺, ЦІК, концентрації Іg М та G, вірогідно підвищувалися порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Аналізуючи стан цитокінової регуляції у хворих на ХГС виявлено, що концентрації ФНП- α , ІЛ-4 ІЛ-10 у хворих на ХГС були вірогідно вищими, а ІФН- γ та ІЛ-2 – нижчими порівняно з показниками в контрольній групі ($p < 0,05$). При порівнянні компонентів імунного гомеостазу у хворих на ГГС в періоді розпалу та ХГС встановлено, що середні показники CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺ лімфоцитів у хворих на ГГС вірогідно перевищували відповідні показники у хворих на ХГС ($p < 0,05$). Відносні та абсолютні показники CD20⁺, навпаки, були вірогідно вищими у хворих на ХГС. Рівень Іg М більш високим виявився в периферичній крові хворих на ГГС порівняно із показником хворих на ХГС, у останніх визначалася вірогідно підвищена концентрація Іg G ($p < 0,05$). Результати проведеного порівняльного аналізу цитокінового профілю у хворих із різним перебігом HCV-інфекції дозволили встановити, що у хворих на ГГС середні показники ФНП- α , ІФН- γ та ІЛ-2 були вірогідно вищими, а ІЛ-4, ІЛ-10 – нижчими порівняно з такими у сироватці крові хворих на ХГС ($p < 0,05$), (**табл.**). Клініко-біохімічне поліпшення, яке спостерігалось у хворих на ГГС в динаміці, не супроводжується нормалізацією імунологічних порушень, що, ймовірно, може визначати високу частоту хронізації ГГС. У хворих на ХГС на відміну від хворих на ГГС спостерігається зміна імунологічної рівноваги із перевагою ІП, які відображають активність гуморальної ланки імунного захисту (CD 20⁺, ЦІК, ІgG) із одночасною депресією клітинної ланки імунітету, що проявляється зниженням вмісту лімфоцитів із фенотипами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺. При проведенні кореляційного аналізу виявлені вірогідні прямі сильні кореляційні залежності між вмістом сироваткових ІЛ-4, ФНП- α та такими клінічними симптомами як гепатомегалія (ІЛ-4 $r = +0,70$ (у хворих на ГГС) та $r = +0,72$ (у хворих на ХГС); ФНП- α

$r=+0,72$ (у хворих на ГГС) та $r=+0,74$ (у хворих на ХГС) та вірогідні помірні кореляції із спленомегалією у хворих на ХГС (ІЛ4 $r=+0,42$ та ФНП- α $r=+0,42$) ($p<0,05$).

Висновки.

Специфічна імунна відповідь на антигенні детермінанти HCV залежить від строків та форми захворювання. Наявність в периферичній крові хворих анти-HCV NS3 та відсутність анти – HCV NS4, анти – HCV NS5 є важливим діагностичним критерієм ГГС. Присутність в периферичній крові хворих анти-HCV NS4, анти-HCV NS5 слід використовувати як маркери хронізації HCV-інфекції.

Імунні порушення у хворих на ГГС в періоді розпалу характеризуються дисбалансом клітинної та активацією гуморальної ланки імунітету, що проявляється недостатністю CD3⁺, CD4⁺, IPI, гіперпродукцією CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺-лімфоцитів, ЦІК та ІgM. Одночасно відбуваються зміни і в цитокиновому статусі, які характеризуються гіперпродукцією ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10. Період клініко-біохімічної ремісії порівняно з періодом розпалу ГГС у більшості хворих характеризується зниженням CD16⁺-лімфоцитів, зменшенням концентрації Іg M (який залишається підвищеним порівняно з показниками контрольної групи), а також підвищенням вмісту Іg G, що поєднується із гіперпродукцією ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10. У хворих

на ХГС відбувається зміщення балансу Th1/Th2 в бік субпопуляцій Th2, що проявляється зниженням вмісту CD3⁺, CD4⁺, IPI, CD25⁺, CD16⁺-лімфоцитів, продукції ІЛ-2 та ІФН- γ із активацією гуморальної ланки і гіперпродукцією CD20⁺-лімфоцитів, ЦІК, Іg M, G та ФНП- α та ІЛ-4, ІЛ-10.

Комплексне імунологічне обстеження хворого дозволяє диференціювати загострення ХГС від ГГС. Поєднання низьких рівнів CD16⁺, CD25⁺-лімфоцитів, ІЛ-2, ІФН- γ із високими рівнями ІЛ-4, ІЛ-10 та наявністю анти-HCV NS4, NS5 говорить про загострення ХГС. Для ГГС характерні високі рівні CD16⁺, CD25⁺, ІЛ-2, ІФН- γ , що поєднується із підвищеними рівнями ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α , анти-HCV NS3 та відсутністю в крові хворих анти-HCV NS4, NS5.

Перспективи подальших досліджень. Певний інтерес представляє дослідити зміни імунного регулювання у хворих на HCV-інфекцію залежно не лише від перебігу, а й реплікативної, цитолітичної активності, на тлі проведеної терапії, та виявлення можливих факторів хронізації із формуванням критеріїв адекватної імунної відповіді, що і визначає основну перспективу для подальших досліджень у цьому напрямку.

Література

1. Ершова О.Н. Эпидемиология HCV-инфекции / О.Н. Ершова, И.В. Шахильдян // Гепатологический форум. – 2006. – № 1. – С. 6-9.
2. Серов В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов в и С / В.В. Серов, Н.В. Бушуева, Т.М. Игнатова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 12-23.
3. Складар Л.Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при хроническом гепатите С / Л.Ф. Складар // Медицинская иммунология. – 2006. – № 1. – С. 81-86.
4. Слепцова С.С. Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в республике Саха-Якутия / С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, Т.Т. Бугаева // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2012. – № 2. – С. 109-116.
5. Bowen D.G. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection / D.G. Bowen, C.M. Walker // Nature. – 2005. – Vol. 436. – P. 946-952.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.

УДК 616.36-002-022.6-092:612.017

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДЛЯ ПЕРЕБІГУ HCV- ІНФЕКЦІЇ

Гололобова О. В.

Резюме. Комплексне вивчення імунологічної реактивності в динаміці дозволило виявити порушення балансу клітинної та гуморальної відповіді у хворих на гострий гепатит С (ГГС) в періоді розпалу, що у більшості хворих зберігається в періоді клініко-біохімічної ремісії. У хворих на хронічний гепатит С (ХГС) відбувається зміщення балансу Th1/Th2 в бік субпопуляцій Th2, зниження показників клітинного імунітету із перевагою активності гуморальної ланки.

Ключові слова: гострий гепатит С, хронічний гепатит С, цитокини, субпопуляційний склад лімфоцитів.

УДК 616.36-002-022.6-092:612.017

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ

Гололобова О. В.

Резюме. Комплексное изучение иммунологической реактивности в динамике позволило выявить нарушения баланса клеточного и гуморального ответа у больных острым гепатитом С (ОГС) в периоде разгара, что у большинства больных сохраняется в периоде клинико-биохимической ремиссии. У больных хроническим гепатитом С (ХГС) происходит смещение баланса Th1/Th2 в сторону субпопуляций Th2, снижение показателей клеточного иммунитета с преобладанием активности гуморального звена.

Ключевые слова: острый гепатит С, хронический гепатит С, цитокины, субпопуляционный состав лимфоцитов.

UDC 616.36-002-022.6-092:612.017

Pathogenetic Role of Immune Regulation for the Course of the HCV-Infection

Gololobova O. V.

Abstract. Introduction. Infectious Hepatitis is a very serious problem which is still unsolved. According to the WHO data there are millions of infected people with the Infectious Hepatitis throughout the world. Nowadays potential of Infectious Hepatitis C (HC) is still high. Widespreading of Hepatitis C among the viral Hepatitis has also been established in Ukraine. This infectious disease is prevalent and currently the number of infected people reaches 170-500 mln people in the world. The topicality of the HCV (Hepatitis C virus) – infection problem is characterized by the threat of chronization with the forming of chronic hepatitis, cirrhosis and in some cases the high prevalence of hepatocellular carcinoma. Most of researchers consider that cooperation of virus and human immune system is one of the basic factors which determine subsequent manifestation of HCV-infection. It is known that elimination of viruses from the human organism is provided by an adequate immune response and insufficient intensity of immune inflammation leads to persistence of viral infection.

Materials and methods of the research: We observed the group of 155 patients treated in Kharkiv Regional Clinical Infectious Hospital with the diagnose “acute (37) and chronic Hepatitis C” (118) to conduct in dynamics the clinical examinations, laboratory blood and urine tests; biochemical indexes of blood; ultrasound of organs of abdominal region and liver puncture biopsy and some additional examinations. To research the properties of HCV-infection we used the following laboratory methods: IEA to identify specific markers of HCV (anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, anti-HCVcore/NS-3, -4, -5) in blood, to identify HCV RNA. To determine genotypes of HCV – the method of direct sequencing and restriction analysis. To identify cytokines we used IEA. We investigated the level of subpopulation of lymphocytes in immunograms with monoclonal antibodies. Clinical and pathogenetic role of changes in immunoregulation in patients with hepatitis C has been studied. The role of integrated analysis of cell and secretory immunity indices, the role of immune response mediators changes in evaluation of corresponding organism reaction against HCV-infection, prognosis of severity and consequences of the disease have been shown. Immune status changes regarding virus genotype, course, replicative and biochemical activity have been analyzed. Criteria of course prognosis and outcomes of acute hepatitis C have been worked out.

Results. The purpose of the research: To make prognosis of chronization of process and to give differential features of acute and chronic HCV-infection on the basis of analysis of dynamics of indexes of immune and cytokine regulation network. **The tasks:** To study the dynamics of regulatory cytokines and subpopulation of lymphocytes in peripheral blood and to evaluate their relation with the clinical manifestation of hepatitis. To explore the dynamics of indexes of immunological and cytokine statuses regarding course of the disease. To establish correlation between immunological indexes and results of clinical examinations.

Findings. The presence in the peripheral blood of patients anti-HCV NS3 and absence of anti – HCV NS4, anti – HCV NS5 is an important diagnostic criterion of acute hepatitis C (AHC). The presence in the peripheral blood of patients anti-HCV NS4, anti-HCV NS5 can be used as markers of chronic HCV infection (ChHC). 2. Immune disorders in patients with AHC during the height of the disease characterized by an imbalance of cellular and humoral immune-regulation, manifested by decreasing of CD3+, CD4+, hyperproduction of CD16+, CD20+, CD25+-lymphocytes, total IgM. At the same time there are changes in cytokine status, characterized by increasing TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4 and IL-10. The period of clinical and biochemical remission compared with the height of the AHC in most patients is characterized by a decrease of CD16+– lymphocytes, decrease of the concentration of Ig M (which is high compared to rates in the control group), and the increasing of Ig G, combined with increase TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4 and IL-10. In patients with ChHC shifting the balance of Th1 / Th2 towards subpopulation Th2, that shows a decrease in the level of CD3+, CD4+, CD25+, CD16+–lymphocytes, IL-2 and IFN- γ (cellular immune factors) with activation and hyperproduction CD20+– lymphocytes, Ig M, G and TNF- α and IL-4, IL-10 (humoral immune factors).

Conclusion. The specific immune response to antigenic determinants of HCV depends on the form of the disease.

Keywords: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, immune regulation, cytokines, subpopulation of lymphocytes.

Рецензент – проф. Дубинська Г.М.

Стаття надійшла 30.07.2015 р.