

СЫВОРОТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХГ С

Мусхаджиев Алимхан Абухаджиевич

К.м.н., ассистент, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
muskhadzhiyev76@list.ru

SERUM INDICATORS OF THE CYTOKINE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

A. Muskhadzhiyev

Summary. The article shows that the assessment of serum levels of TGF- β 1 and TIMP-1 provides new information for characterizing the activity and stage of chronic hepatitis C. Dynamics of serum levels of TGF- β 1 and TIMP-1 serves as an informative test for monitoring the effectiveness of treatment of patients with chronic hepatitis C with INF-a drugs. and ribavirin.

Keywords: cytokines, blood serum, clinical features, genotype, asthenic syndrome.

Аннотация. В статье показано, что оценка сывороточных уровней TGF- β 1 и ТИМП-1 дает новую информацию для характеристики активности и стадии ХГ С. Динамика сывороточных уровней TGF- β 1 и ТИМП-1 служит информативным тестом для контроля эффективности лечения больных ХГ С препаратами ИНФ-а и рибавирина.

Ключевые слова: цитокины, сыворотка крови, клинические особенности, генотип, астенический синдром.

Исследование уровня цитокинов TGF- β 1 и ТИМП-1 в сыворотке крови проведено 150 больным ХГ С в возрасте от 19 до 59 лет (средний возраст $36,7 \pm 9,2$ лет) на базе медицинского центра «Гепар» г. Махачкала. При этом установлено: содержание TGF- β 1 было повышено у 103 (68,7%) больных, понижено у 20 (13,3%) и соответствовало показателям здоровых лиц у 27 (18,0%) больных ХГ С. Среднее значение TGF- β 1 составило $529,8 \pm 118,8$ пг/мл., что значимо ($p < 0,01$) повышено по сравнению с соответствующими данными контрольной группы ($257,3 \pm 58,9$ пг/мл.).

Содержание ТИМП-1 в сыворотке крови было повышено у 114 (76%) больных ХГС, понижено у 17 (11,3%) и соответствовало показателям группы контроля у 19 (12,7%). Средний показатель ТИМП-1 также достоверно ($p < 0,01$) отличался от такового контрольной группы ($736,9 \pm 149,8$ и $458,6 \pm 76,3$ нг/мл., соответственно) (таблица 1).

Таким образом, у больных ХГ С показатели цитокинов TGF- β 1 и ТИМП-1 в сыворотке крови были значимо повышены по сравнению с соответствующими значениями контрольной группы.

Изучение уровня исследованных цитокинов в зависимости от пола, возраста больных, путей инфицирования ХГ С значимой разницы не выявило.

При исследовании содержания цитокинов в зависимости от длительности заболевания установлено, что при анамнезе болезни более 10 лет показатели TGF- β 1 и ТИМП-1 были повышены по сравнению с таковыми с более коротким анамнезом. Но при изучении корреляционных взаимосвязей достоверной разницы при этом не выявлено ($r = 0,20$, $r = 0,24$, $p > 0,05$, соответственно) (таблица 2).

Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови в зависимости от выраженности астенического синдрома показало, что при оценке степени астении в 1 балл уровень TGF- β 1 и ТИМП-1 были повышены по сравнению с соответствующими значениями больных в 0 баллов. При изучении корреляционных связей установлено наличие прямой связи между TGF- β 1 и ТИМП-1, с одной стороны, и выраженностью астенического синдрома, с другой, но при этом достоверной взаимосвязи не выявлено ($r = 0,32$, $p > 0,05$, $r = 0,26$, $p > 0,05$, соответственно) (рис. 1).

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХГ С (M±SD)

Группа	TGF-β1, пг/мл.	ТИМП-1, нг/мл.
Больные ХГ С, n=150	529,8±118,8	736,9±149,8
Здоровые, n=35	257,3±58,9	458,6±76,3
Значение p	p<0,01	p<0,01

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных ХГ С в зависимости от длительности заболевания (M±SD)

Анамнез болезни	TGF-β1, пг/мл.	ТИМП-1, нг/мл.
До 10 лет	584,2±108,4	784,8±132,4
Более 10 лет	652,3±132,2	842,2±154,8
Значение p	p>0,05	p>0,05

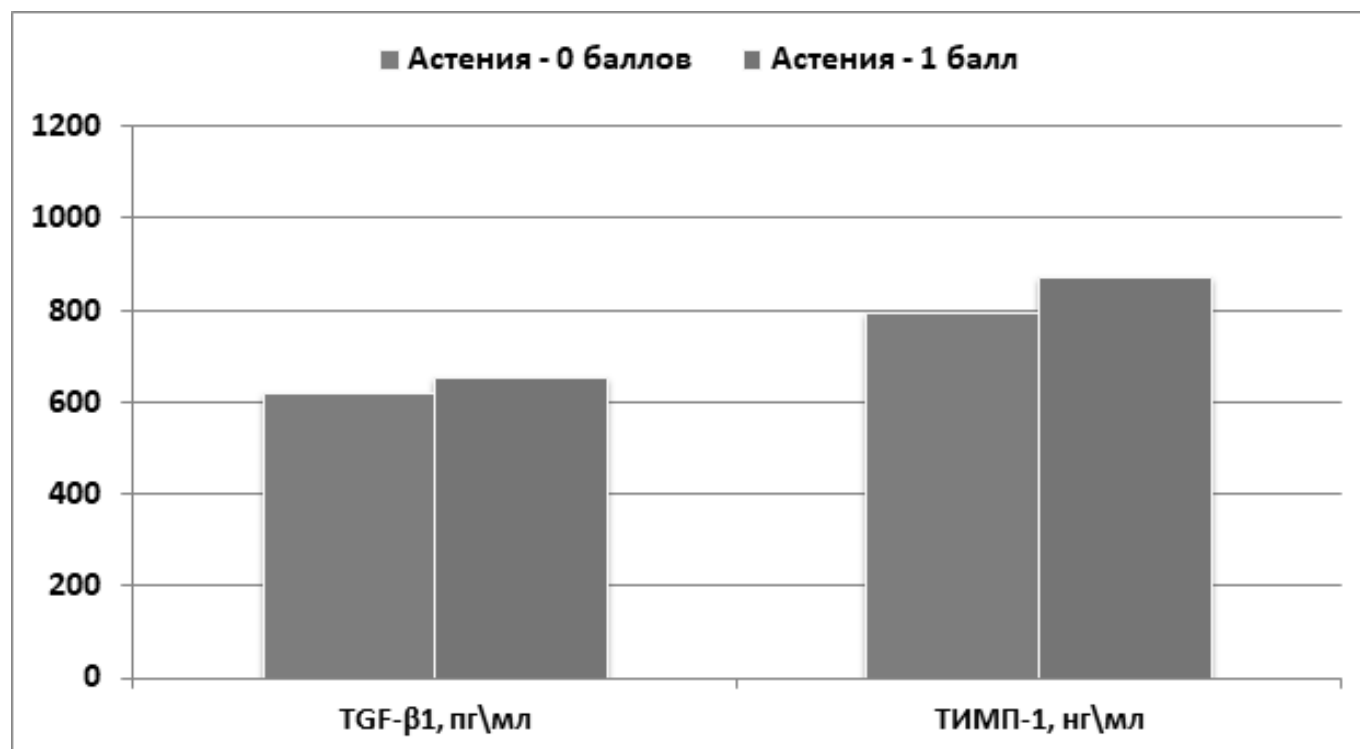


Рис. 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови в зависимости от выраженности астенического синдрома.

Таблица 3. Сравнительный анализ содержания цитокинов в сыворотке крови у больных ХГС в зависимости от активности цитолитических ферментов (M±SD)

Больные ХГС	TGF-β1, пг/мл.	ТИМП-1, нг/мл.
АлАТ/АсАТ до 1,5 N.	434,8±95,7	633,1±90,6
АлАТ/АсАТ 1,5–3 N.	576,8±115,1	781,7±150,2
АлАТ/АсАТ 3–5 N.	683,4±100,1	860,5±182,5
Контроль, n=35	257,3±58,9	458,6±76,3
Значение p	p1–2<0,05 p1–3<0,05 p2–3<0,05 p1–4<0,05 p2–4<0,01 p3–4<0,01	p1–2<0,05 p1–3<0,05 p2–3<0,05 p1–4<0,05 p2–4<0,01 p3–4<0,01

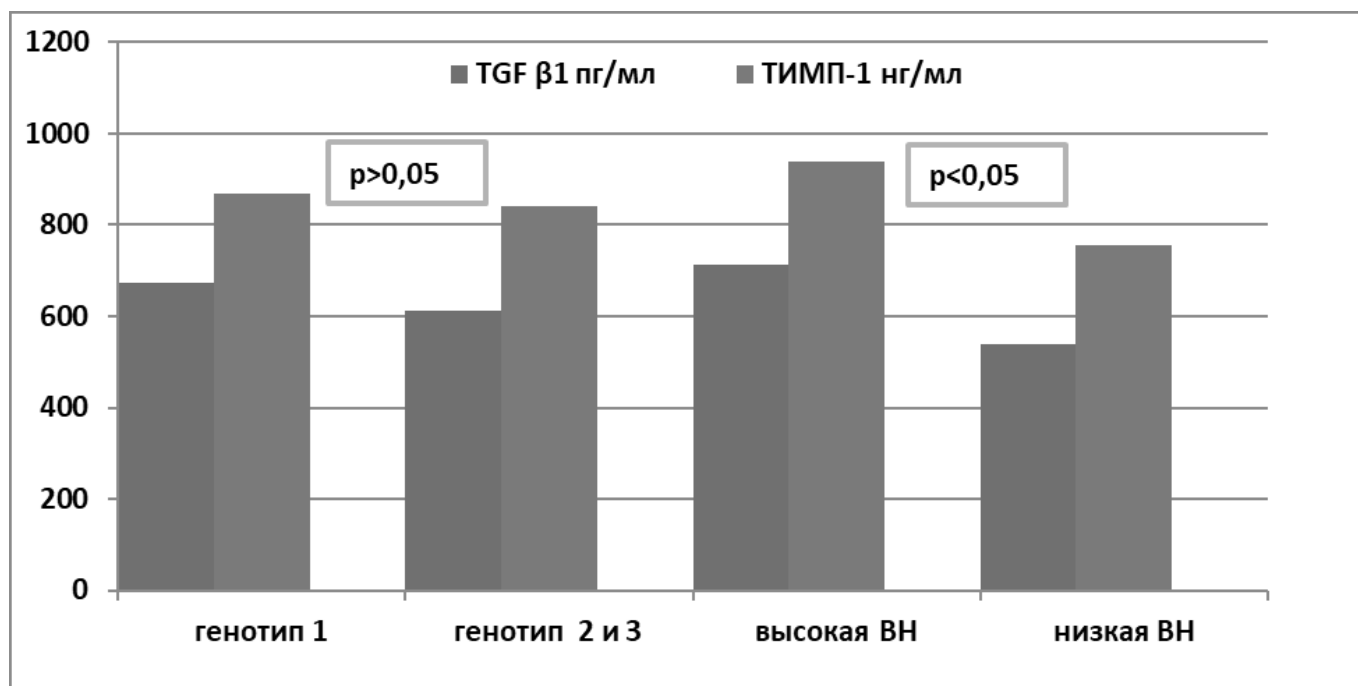


Рис. 2. Сравнительная оценка концентрации цитокинов в зависимости от генотипа ВГС и вирусной нагрузки (p>0,05).

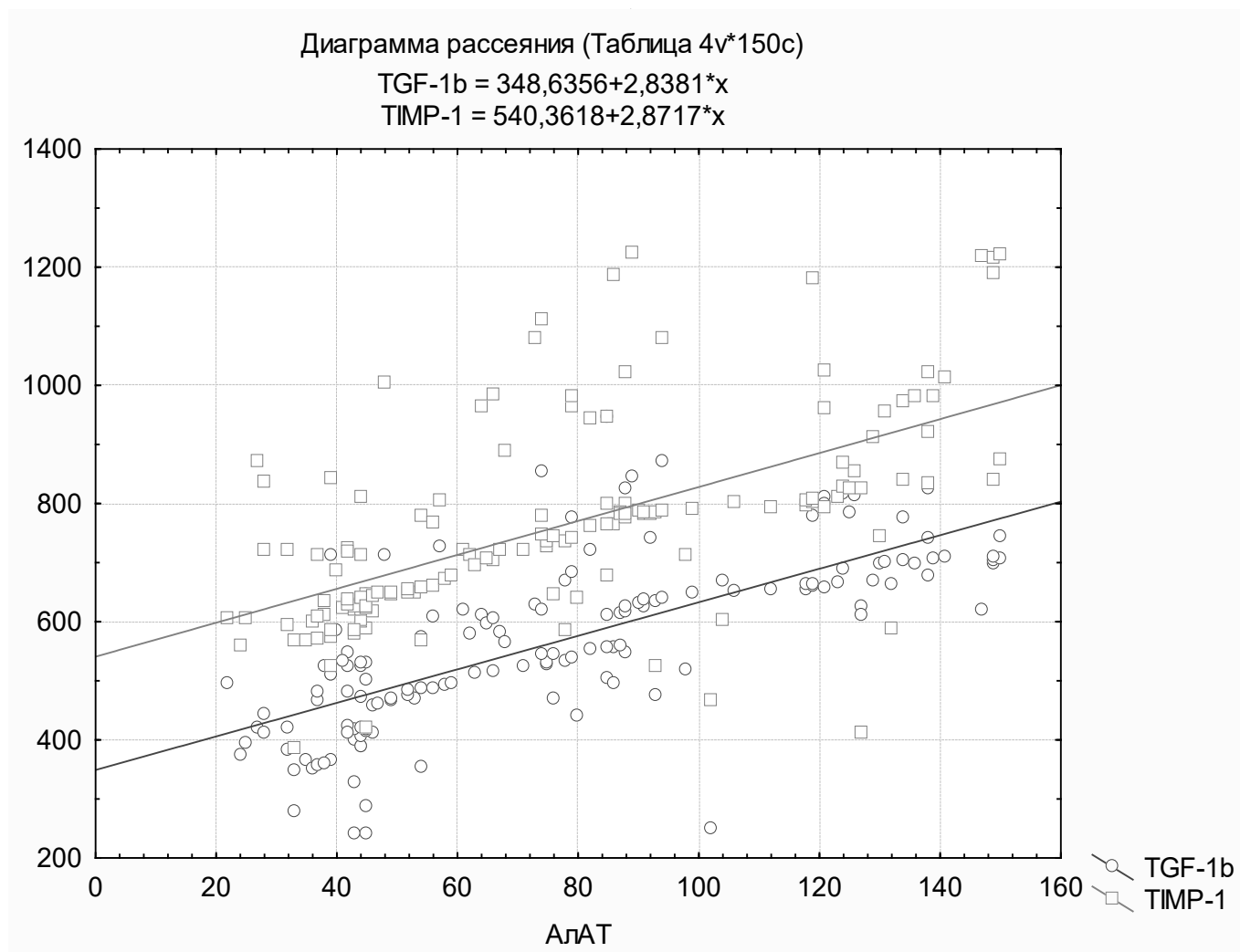


Рис. 3. Корреляционная зависимость между содержанием АлАТ в сыворотке крови и концентрацией TGF-β1 (пг/мл.), TIMP-1 (нг/мл.) у больных ХГ С ($r=0,61$, $r=0,68$, $p<0,01$, соответственно).

Из объективных симптомов и по данным УЗИ у большинства больных ХГ С отмечалось увеличение печени различной степени выраженности. Содержание TGF-β1 и TIMP-1 было также повышено в сыворотке крови в зависимости от размеров увеличения печени, но достоверной связи при этом не установлено ($p>0,05$).

Таким образом, при исследовании уровня цитокинов в сыворотке крови в зависимости от клинических особенностей заболевания нами установлено повышение содержания TGF-β1 и TIMP-1 по мере нарастания длительности анамнеза заболевания, выраженности астенического синдрома и степени увеличения размеров печени.

При изучении возможных взаимосвязей между показателями цитокинов в зависимости от генотипа ВГС и вирусной нагрузки нами установлены следующие результаты. У больных ХГ С генотипом 1 уровень TGF-β1 был

повышен по сравнению с таковыми пациентов с генотипами 2 и 3. Но при этом достоверной разницы между исследуемыми группами установлено не было. По содержанию TIMP-1 больные ХГ С в зависимости от генотипа достоверно не отличались между собой ($p>0,05$).

Уровень содержания TGF-β1 у исследованных больных ХГ С высокой вирусной нагрузкой был значимо повышен по сравнению с соответствующими показателями при низкой вирусной нагрузке. При изучении корреляционных взаимосвязей между ними выявлена достоверная связь ($712,5 \pm 72,2$; $538,2 \pm 68,3$ соответственно) ($p<0,05$). Аналогичная корреляция прослеживалась при оценке средних концентрации TIMP-1 в указанных группах, т.е. уровень TIMP-1 в группе больных ХГ С высокой вирусной нагрузкой был значимо выше по сравнению с таковыми при низкой вирусной нагрузке ($938,1 \pm 92,7$; $754 \pm 81,3$ соответственно) ($p<0,05$) (рис. 2).

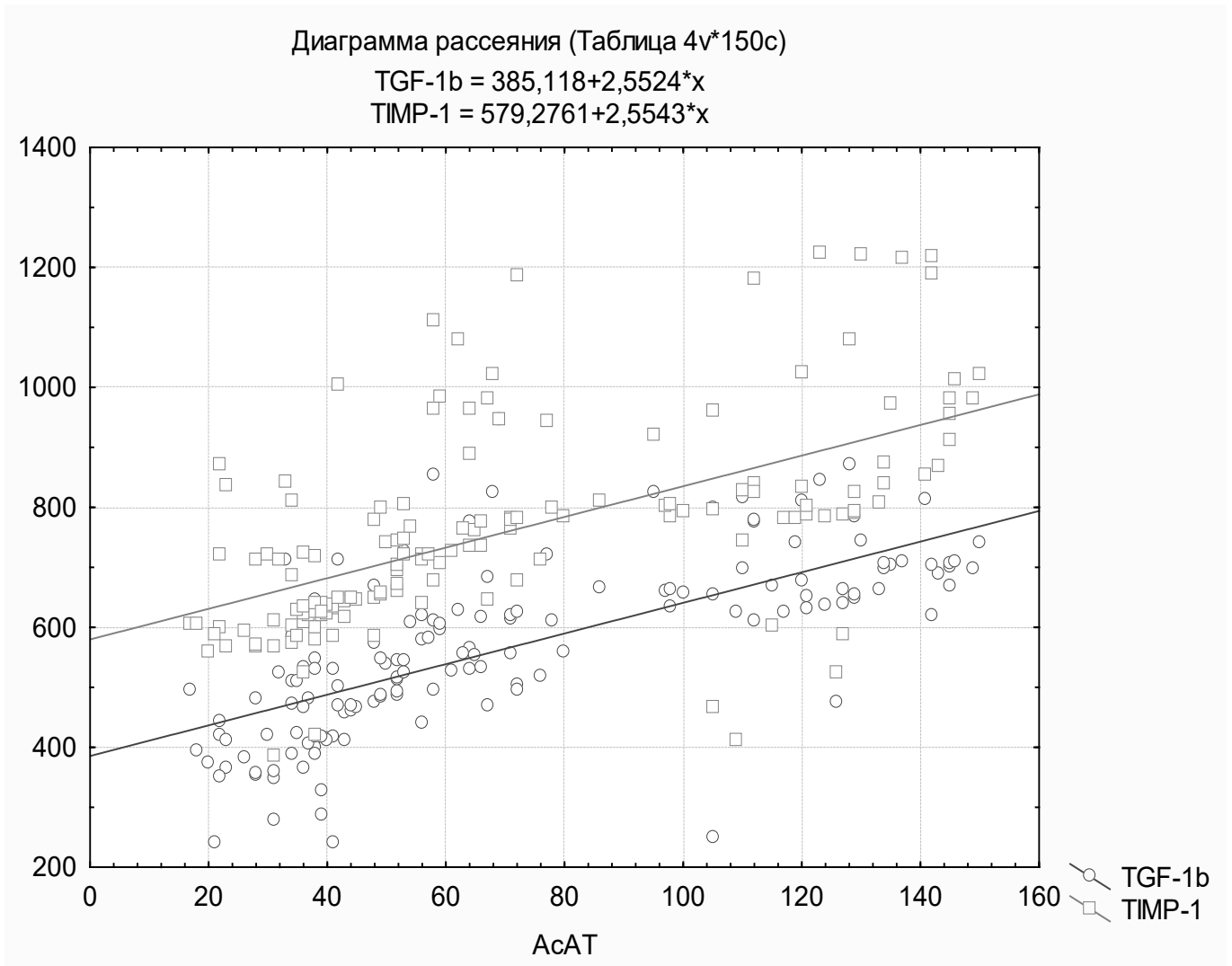


Рис. 4. Корреляционная зависимость между содержанием АсАТ в сыворотке крови и концентрацией TGF-β1 (пг/мл.), ТИМП-1 (нг/мл.) у больных ХГ С ($r=0,58$, $r=0,62$, $p<0,01$, соответственно).

Сравнительная характеристика сывороточных показателей цитокинов в зависимости от активности цитолитических ферментов показана в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, средняя концентрация TGF-β1 у исследованных больных ХГ С в зависимости от активности АлАТ/АсАТ с минимальной активностью цитолитических ферментов ($434,8 \pm 95,7$) значимо ($p<0,05$) была понижена по сравнению с показателем у пациентов с активностью АлАТ/АсАТ 1,5–3 норм и 3–5 норм ($576,8 \pm 115,1$ и $683,4 \pm 100,1$, соответственно). Средний показатель ТИМП-1 у пациентов с активностью АсАТ/АлАТ до 1,5 норм ($633,1 \pm 90,6$) был также значимо ($p<0,05$) ниже по сравнению с содержанием данного цитокина при незначительной и умеренной цитолитической активности ($781,7 \pm 150,2$ и $860,5 \pm 182,5$, соответственно).

При изучении зависимости между содержанием цитокинов в сыворотке крови и концентрацией цитолитических ферментов у больных ХГ С нами установлены следующие результаты. Выявлена прямая значимая корреляционная взаимосвязь между концентрацией TGF-β1 и ТИМП-1, с одной стороны и уровнем АлАТ/АсАТ, с другой ($r=0,61$, $r=0,58$, $p<0,01$ и $r=0,68$, $r=0,62$, $p<0,01$, соответственно) (рис. 3,4).

Исследование содержания цитокинов в зависимости от других биохимических показателей (билирубина, альбумина, общего белка, ГГТ, ЩФ) у больных ХГ С достоверной связи не обнаружило ($p>0,05$).

При исследовании зависимости показателей TGF-β1 и ТИМП-1 в сыворотке крови от ПЭ у больных ХГ С установлено, что по мере нарастания их концентраций, ста-

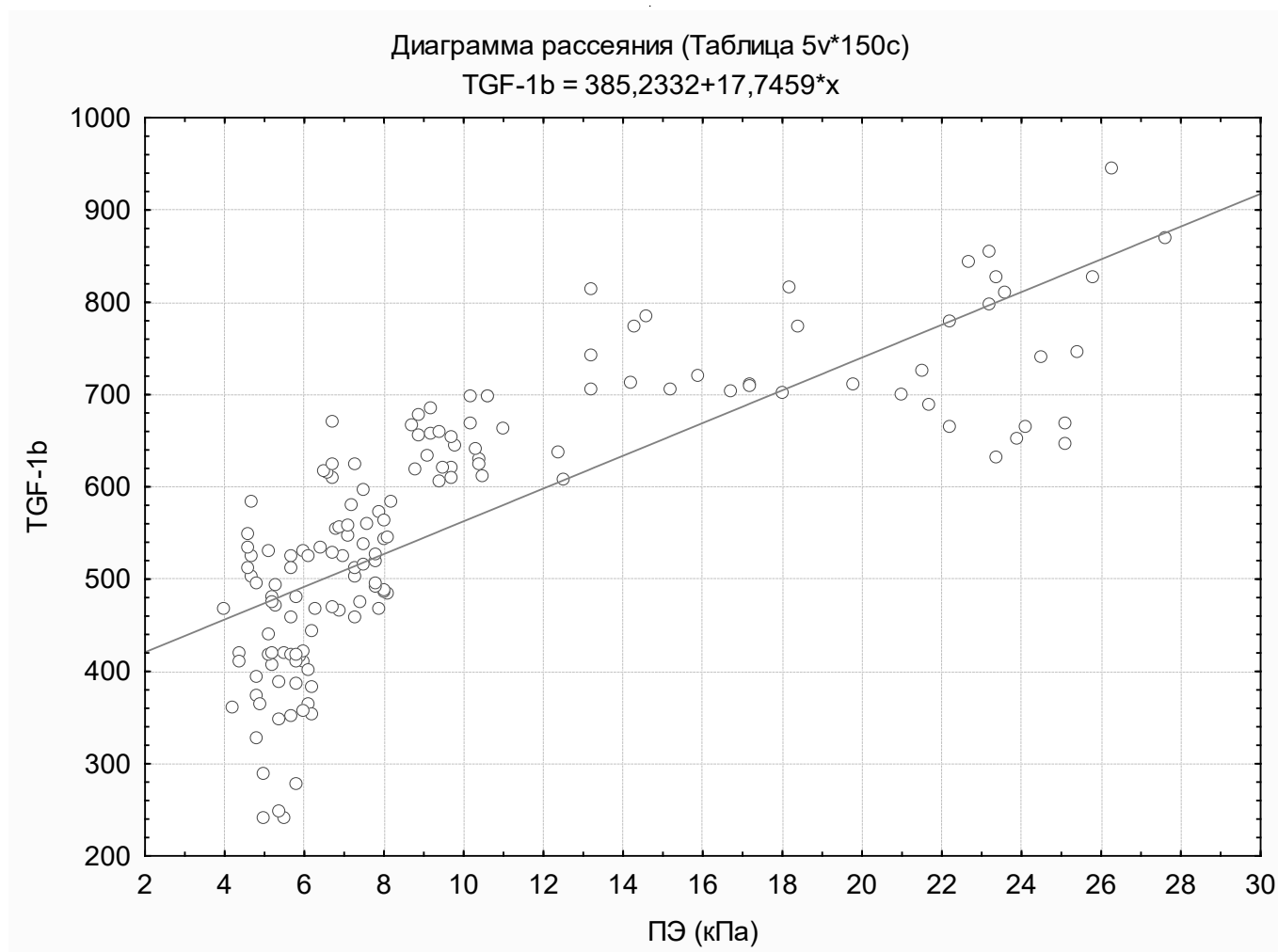


Рис. 5. Корреляционная связь между содержанием TGF-β1 и стадией фиброза у больных ХГ С.

для фиброза печени по данным фиброэластометрии повышалась.

При сопоставлении уровня цитокинов и стадий фиброза печени, по данным фиброэластометрии, у больных ХГ С установлена статистически значимая связь ($p < 0,01$) между содержанием TGF-β1 и ТИМП-1 в сыворотке крови, с одной стороны, и индексом фиброза, с другой ($r = 0,78$ и $r = 0,71$).

Выявлено, что у больных ХГ С с стадией 0 фиброза печени, по данным фиброэластометрии, и стадией 0–1 уровень TGF-β1 был значимо ($p < 0,01$) снижен по отношению с соответствующим показателем у пациентов с стадиями 2, 3 и 4 ($471,4 \pm 91,4$; $641,8 \pm 29,9$; $721,4 \pm 55,8$ и $753,8 \pm 89,8$ пг/мл, соответственно) (рис. 5).

Аналогичные результаты были получены по содержанию ТИМП-1 в сыворотке крови у исследованных больных в зависимости от стадии фиброза печени по данным

фиброэластометрии. При этом наблюдалось, что по мере нарастания стадии фиброза содержание ТИМП-1 также повышалось. Так, у больных ХГ С со стадией фиброза 3–4 уровень ТИМП-1 был значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с таковым у пациентов с фиброзом 0-I и II стадии ($915,5 \pm 131,6$; $985,4 \pm 182,3$ и $673,6 \pm 105,6$; $822,1 \pm 177,7$ и нг/мл, соответственно) (рис. 6).

Сравнительная характеристика сывороточных показателей цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени по данным фиброэластометрии показана в таблице 4.

Таким образом, у исследованных больных ХГ С уровни TGF-β1 и ТИМП-1 положительно коррелируют со стадией фиброза по данным фиброэластометрии [1,2].

Характеристика прогностической ценности сывороточных показателей цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени по данным фиброэластометрии представлена в таблице 6.

Таблица 4. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных ХГ С в зависимости от стадии фиброза по данным фиброэластометрии (M±SD)

Больные ХГ С	TGF-β1, пг\мл.	ТИМП-1, нг\мл.
стадия F0-F1	471,4±91,4	673,6±105,6
стадия F2	641,8±29,9	822,1±177,7
стадия F3	721,4±55,8	915,5±131,6
стадия F4	753,8±89,8	985,4±182,3
Контроль, n=35	257,3±58,9	458,6±76,3
Значение p	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p1-4<0,01 p2-3<0,05 p2-4<0,05 p3-4<0,05 p1-5<0,05 p2-5<0,01 p3-5<0,01 p4-5<0,01	p1-2<0,05 p1-3<0,01 p1-4<0,01 p2-3<0,05 p2-4<0,01 p3-4<0,05 p1-5<0,05 p2-5<0,01 p3-5<0,01 p4-5<0,01

Диаграмма рассеяния (Таблица 5v*150с)

$$\text{ТИМП-1} = 589,4972 + 16,7619 \cdot x$$

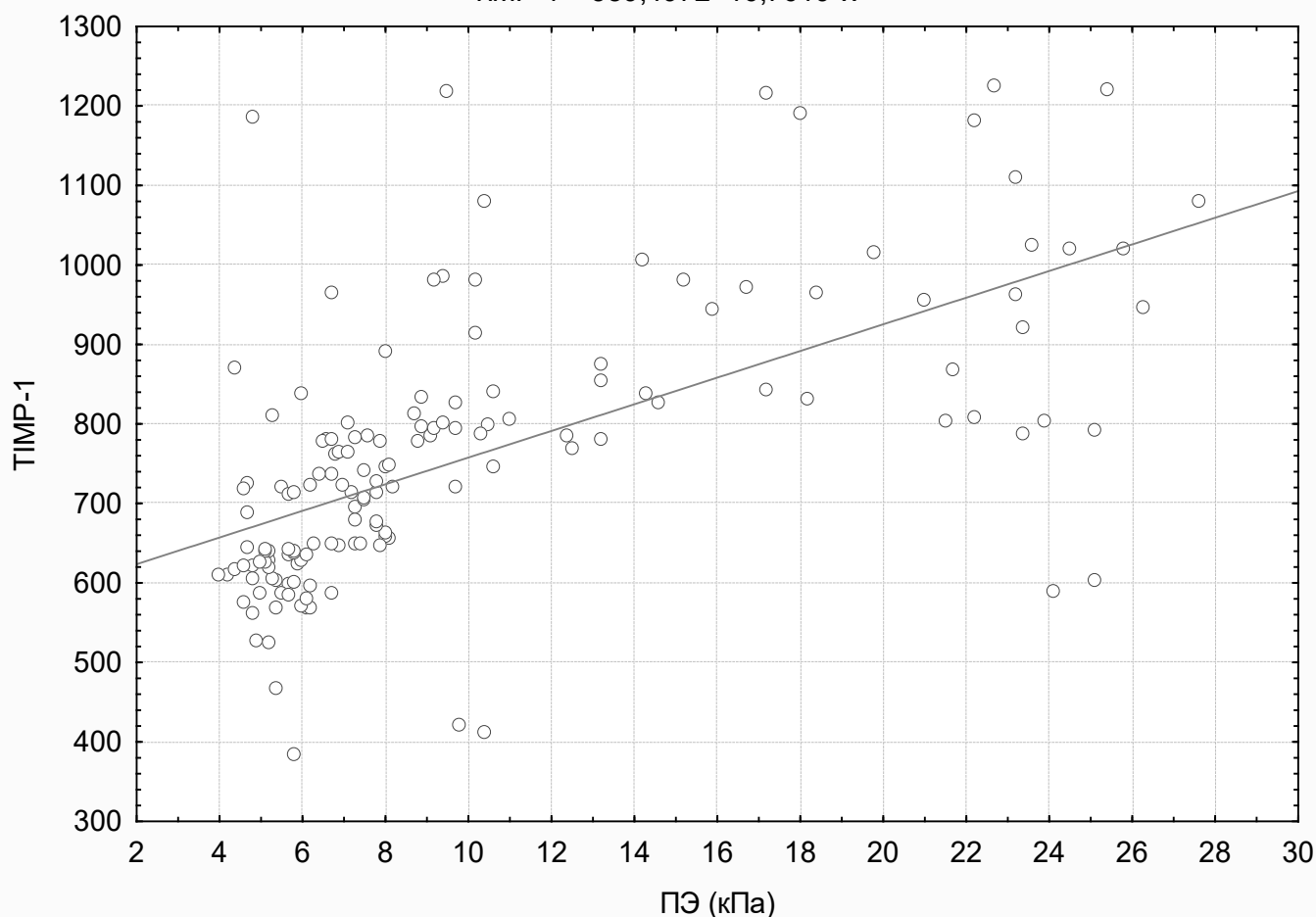


Рис. 6. Корреляционная связь показателя ТИМП-1 и стадии фиброза у больных ХГ С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blomhoff R., Berg T., Norum K. R. Transfer of retinol from parenchymal to stellate cells in liver is mediated by retinol-binding protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 85. P. 3455–3458.
2. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. 2005. V. 115. P. 209–218.
3. Павлов Ч. С., Золоторевский В. Б., Ивашкин В. Т. и др. Динамика показателей воспаления и фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) на фоне комбинированной терапии (интерфероном- α + рибавирином) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. Т. XVI, № 1. С. 45. — (Материалы XI Российской конференции «Гепатология сегодня»).
4. Шапиро И. Я., Сек Ок Сун, Кноринг Б. Е. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени // Медицинская иммунология. 2002. Т. 4, № 4–5. С. 545–552.
5. Ярилин, А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. С. 7–13.

© Мусхаджиев Алимхан Абухаджиевич (muskhadzhiyev76@list.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет