

К. В. ЮРКО, В. М. КОЗЬКО, Г. О. СОЛОМЕННИК, С. С. РУДЕНКО

ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ПРОФІЛЮ ЦИТОКІНІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С АБО КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

Кафедра інфекційних хвороб (зав. - проф. В. М. Козько)
Харківського національного медичного університету

Всього профіль цитокінів досліджений у сироватці крові 107 пацієнтів, з них 35 ВІЛ-інфікованих, 36 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і 36 - на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

У хворих на ХГС виявлено достовірне зниження порівняно з контролем, рівня ІЛ-2, збільшення вмісту ФНП-а, ІЛ-10, ІЛ-8, ІЛ-1Р, ІЛ-6, TGF- β 1. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів відзначено достовірне зниження, порівняно з таким у контролі, рівня ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1Р, збільшення ІЛ-10 ФНП-а, TGF- β 1. При ко-інфекції (ВІЛ/ХГС) встановлено достовірне зниження, порівняно з таким у контролі, рівня ІЛ-2, підвищення ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП-а, ІЛ-1Р. Найбільш виражене порушення вмісту цитокінів характерні для хворих на ХГС ($i = 36,14$; $P < 0,001$), що перевищує аналогічні показники ко-інфікованих пацієнтів - в 1,21 разу ($i = 29,8$; $P < 0,001$), ВІЛ-інфекції - в 1,45 разу ($i = 24,9$; $P < 0,001$).

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, цитокіни.

Вступ. Хронічний гепатит С (ХГС) і ВІЛ-інфекція/СНІД є суттєвими проблемами системи охорони здоров'я як в Україні, так і в світі. Частота виявлення поєднаної інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С (НУС) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) становить від 24,3 до 91,2 % - залежно від шляху інфікування ВІЛ і від 41 до 92,6 % - залежно від регіону дослідження [2].

У ВІЛ-інфікованих осіб, крім порушення Т-клітинної ланки імунітету та по- ліклональної активізації його гуморальної ланки, спостерігають також порушення балансу цитокінів і функціонування системи цитокінів [3]. У патогенезі ВІЛ- інфекції дисбаланс цитокінів посідає провідне місце та визначає відповідь імунної системи на специфічні антигени вірусу [4]. Саме дисбаланс цитокінів зумовлює ураження вірусом CD4+ лімфоцитів, прогресування імуносупресії та опортуністичних інфекцій [5].

Недостатнє вивчення профілю цитокінів у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС обґрунтовує доцільність всебічного дослідження та встановлення їх ролі у патогенезі захворювання.

Мета дослідження - оцінити профіль цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

Обстежено 107 хворих, в тому числі з приводу ХГС - 36, ВІЛ-інфекції - 35, ко-інфекції ВІЛ/ХГС - 36, віком від 20 до 63 років. До групи порівняння залучено 32 практично здорові особи, зіставні за віком і статтю з хворими. Зразки сироватки крові для досліджень забирали за інформованою згодою пацієнтів. Дослідження проведені згідно з протоколом комісії з питань етики та біоетики ХНМУ

У сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ ХГС досліджували вміст цитокінів: фактору некрозу пухлин-а (ФНП-а), інтер- лейкінів (ІЛ), зокрема, ІЛ-1Р, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 методом твердофазного іму- ноферментного аналізу (ІФА) з використанням наборів реагентів ЗАТ «Вектор- Бест» (Росія). Трансформуючий фактор росту (TGF)- β 1 визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів фірми «DRG- Diagnostics» (США) на імуноферментному фотоколориметрі «Humareader» фірми «Human» (Німеччина).

Статистична обробка даних проведена з використанням пакета прикладних програм Statistica for Windows, 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення кількісних характеристик змінних, достовірності відмінностей (P), що перевіряли за t -критерієм Ст'юдента - Фішера в репрезентативних ви- борках [1].

Результати та їх обговорення. Профіль цитокінів досліджений у 35 ВІЛ- інфікованих, 36 хворих на ХГС і 36 ко-інфекцію ВІЛ/ХГС (таблиця).

У хворих на ХГС виявлене достовірне зниження порівняно з таким у контролі, рівня ІЛ-2 в 2,82 разу ($P < 0,01$), збільшення вмісту ФНП-а в 18,1 разу ($P < 0,001$), ІЛ-10 - в 4,48 разу ($P < 0,001$), ІЛ-8 - у 3,88 разу ($P < 0,001$), ІЛ-1Р - у 3,45 разу ($P < 0,01$), ІЛ-6 - у 2,26 разу ($P < 0,001$), TGF- β 1 - в 1,71 разу ($P < 0,01$).

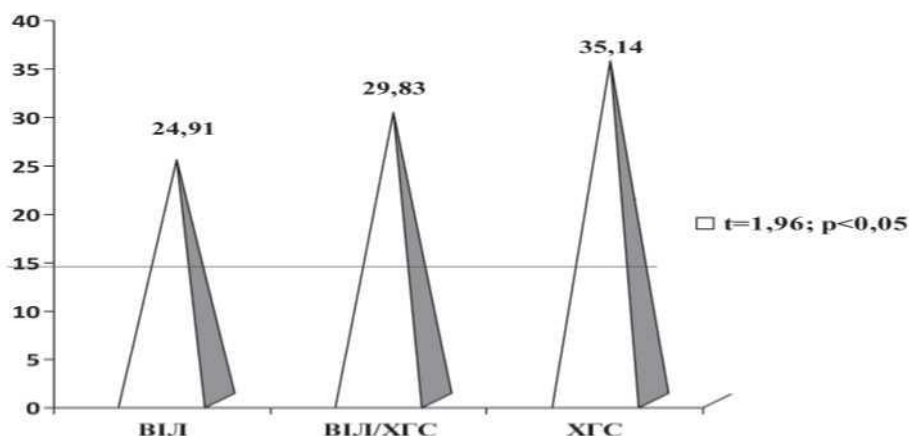
Вміст цитокінів у сироватці крові ВІЛ-інфікованих, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($M \pm m$)

Показник	Величина показника в групах, пг/мл			
	ХГС (n = 36)	ВІЛ (n = 35)	ВІЛ/ХГС (n = 36)	Контроль (n = 32)
ІЛ-8	7,81 ± 0,89*	1,46 ± 1,05 ^л	3,14 ± 0,45 ^л	2,01 ± 0,54
ІЛ-10	6,90 ± 0,75*	7,08 ± 0,41*	5,59 ± 0,41* ^т	1,54 ± 0,37
ІЛ-2	1,84 ± 0,24*	1,03 ± 0,21* ^л	1,13 ± 0,23* ^л	5,20 ± 1,24
ІЛ-1Р	7,94 ± 0,74*	0,38 ± 0,13* ^л	6,53 ± 0,51* ^т	2,3 ± 0,7
ІЛ-6	6,24 ± 0,58*	0,67 ± 0,24* ^л	5,55 ± 0,47* ^т	2,76 ± 0,53
ФНП-а	9,78 ± 1,05*	2,1 ± 0,5* ^л	5,46 ± 0,66* ^{лт}	0,54 ± 0,33
TGF-P1	1,95 ± 0,20*	1,63 ± 0,12*	2,15 ± 0,23* ^т	1,14 ± 0,21

Примітки: Різниця показників достовірна порівняно з такими: * - в контролі; ^л - при ХГС; ^т - при ВІЛ (P < 0,05-0,001).

У ВІЛ-інфікованих осіб виявлене достовірне зниження порівняно з таким у контролі, рівня ІЛ-2 - у 5,05 разу (P < 0,01), ІЛ-6 - у 4,12 разу (P < 0,001), ІЛ-1р - у 6,05 разу (P < 0,01); і збільшення вмісту ІЛ-10 - в 4,6 разу (P < 0,001), ФНП-а - у 3,9 разу (P < 0,01), TGF-p1 - в 1,43 разу (P < 0,05). Таким чином, у ВІЛ-інфікованих виникає дефіцит продукції ІЛ-1Р, ІЛ-2, ІЛ-6 на фоні гіперпродукції протизапального цитокіну ІЛ-10 та підвищення рівня ФНП-а і TGF-b1. Такий низький рівень ІЛ-2 і гіперпродукція ІЛ-10 у ВІЛ-інфікованих осіб можуть бути зумовлені змінами балансу цитокінів при прогресуванні захворювання: збільшується рівень цитокінів ІЛ-10 та інших, що продукують Т-хелпери типу 2, та знижується рівень цитокінів ІЛ-2, інтерферону-у та інших, що продукують Т-хелпери типу 1 [3]. Завдяки цьому в організмі хворих відбувається зсув балансу Т₁/Т₂ з переважанням Т₂-клітин. Виникнення цього дисбалансу зумовлює неефективність імунної відповіді проти ВІЛ, що може бути одним з патогенетичних механізмів формування імунодефіцитного стану.

У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС встановлене достовірне зниження порівняно з таким у контролі, рівня ІЛ-2 у 4,6 разу (P < 0,01) та підвищення рівня ІЛ-6 у 2,01 разу (P < 0,001), ІЛ-10 - у 3,63 разу (P < 0,001), ФНП-а у 10,1 разу (P < 0,001), ІЛ-1Р - у 2,84 разу (P < 0,001), TGF-p1 - в 1,88 разу (P < 0,01).



Комплексна оцінка ступеня відхилення від контролю рівня цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС

При зіставленні рівня цитокінів в групах хворих достовірні відмінності встановлені щодо вмісту ІЛ-8,

ІЛ-2, ФНП-а у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Вміст ІЛ-8 у хворих на ХГС перевищував такий при ко-інфекції ВІЛ/ХГС у

2,49 разу ($P < 0,001$), ІЛ-2 - в 1,63 разу ($P < 0,01$), ФНП-а - в 1,79 разу ($P < 0,001$).

У ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС встановлені достовірні відмінності вмісту ІЛ-10, ІЛ-1Р, ІЛ-6, ФНП-а і TGF-Р1. У ВІЛ-інфікованих рівень ІЛ-10 був вище в 1,27 разу ($P < 0,02$), ніж у хворих на ко-інфекцію, в той же час у хворих на ко-інфекцію спостерігали більш високий рівень ІЛ-1Р - в 17,18 разу ($P < 0,001$), ІЛ-6 - у 8,28 разу ($P < 0,001$), ФНП-а - у 2,6 разу ($P < 0,001$) у порівнянні з таким у ВІЛ-інфікованих осіб.

Математичним виразом відмінностей вмісту цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС можуть бути середньоарифметичні значення t -критерію (рисунок).

Тобто, в цілому найбільш виражені порушення вмісту цитокінів характерні для хворих на ХГС ($t = 35,14$), які перевищують аналогічні показники ко-інфікованих пацієнтів у 1,21 разу ($t = 29,83$), і ВІЛ-інфікованих осіб - в 1,45 разу ($t = 24,91$).

Таким чином, найзначніша гіперпродукція цитокінів спостерігається у хворих на ХГС, а найменші їх рівні - у ВІЛ-інфікованих осіб. За винятком ІЛ-10, рівень якого у ВІЛ-інфікованих осіб був найвищим, що можна пояснити його інгібуючою дією на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-а, ІЛ-6) і протекторною роллю в розвитку термінальних стадій ВІЛ-інфекції. Такий низький рівень прозапальних цитокінів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів можна пояснити їх виснаженням і недостатньою продукцією на тлі імунодефіциту. Отже, результати дослідження свідчать, що НСВ потенціє продукцію цитокінів у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС і сприяє більш високому їх умісту порівняно з ВІЛ-інфікованими особами.

Висновки. 1. У хворих на ХГС виявлене достовірне зниження в сироватці крові, у порівнянні з контролем, рівня ІЛ-2 і підвищення рівня ФНП-а, ІЛ-10, ІЛ-8, ІЛ-1Р, ІЛ-6, TGF- β 1. 2. У ВІЛ-інфікованих осіб виявлене достовірне зниження, у порівнянні з контролем, рівня ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1Р і збільшення вмісту ІЛ-10, ФНП-а та TGF- β 1. 3. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС встановлено достовірне зниження порівняно з контролем, рівня ІЛ-2 та підвищення рівня ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-1Р, ФНП-а та TGF- β 1. 4. Найбільш виражені порушення вмісту цитокінів виявлені у хворих на ХГС ($t = 35,14$; $P < 0,001$), які перевищували аналогічні показники хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС в 1,21 разу ($t = 29,8$; $P < 0,001$), і ВІЛ-інфікованих - в 1,45 разу ($t = 24,9$; $P < 0,001$).

Список литературы

1. Зосимов А. Н. Системный анализ в медицине. - Харьков: Торнадо, 2000. - 82 с.
2. Козько В. Н., Краснов М. И., Юрко Е. В., Давыдова Т. В. Характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине // Провізор. - 2010. - № 23. - С. 7-12.
3. Нікітін С. В., Чабан Т. В., Сервецький С. К. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань // Інфекційні хвороби. - 2007. - № 1. - С. 51-57.
4. Сотницько С. А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции // Успехи соврем. естествознания. - 2005. - № 5. - С. 13-15.
5. Хаитов Р. М. Иммунология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 320 с.
6. Connolly N. C., Ridder S. A., Rinaldo C. R. Proinflammatory cytokines in HIV disease: a review and rationale for new therapeutic approaches // AIDS Reviews. - 2005. - Vol. 7, N 2. - P 168-180.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС

Е. В. Юрко, В. Н. Козько, А. О. Соломенник, С. С. Руденко (Харьков, Украина)

Всего цитокиновый профиль исследован в сыворотке крови 107 пациентов, из них 35 ВИЧ-инфицированных лиц, 36 больных хроническим гепатитом С (ХГС) и 36 - ко-инфекцией ВИЧ/ХГС. У больных ХГС выявлено достоверное снижение, в сравнении с контролем, уровня интерлейкина (ИЛ)-2 и увеличение содержания ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-1Р, ИЛ-6, TGF- β 1. У ВИЧ-инфицированных лиц отмечено достоверное снижение, в сравнении с контролем, уровня ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1Р и увеличение содержания ИЛ-10, ФНП-а, TGF- β 1. У больных коинфекцией ВИЧ/ХГС установлено достоверное снижение, в сравнении с контролем, уровня ИЛ-2, повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-10, ФНП-а, ИЛ-1Р. Наиболее выраженное нарушение содержания цитокинов обнаружено у больных ХГС ($t = 36,14$; $P < 0,001$), которое превышало аналогичные показатели больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГС в 1,21 раза ($t = 29,8$; $P < 0,001$) и ВИЧ-инфицированных лиц - в 1,45 раза ($t = 24,9$; $P < 0,001$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ХГС, цитокины.

ASSESSMENT OF THE VIOLATION OF THE CYTOKINE PROFILE IN HIV-INFECTED PERSONS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CO-INFECTION HIV/HCV

K. V. Iurko, V. M. Kozko, G. O. Solomennik, S. S. Rudenko (Kharkiv, Ukraine)
Kharkiv National Medical University

The study of cytokine profile of blood was performed in 107 patients, including: 35 HIV-positive individuals, 36 patients with

chronic hepatitis C (CHC) and 36 - co-infected with HIV/HCV. In the patients with CHC identified reduction of the level of IL-2 and increase TNF-a, IL-10, IL-8, IL-1 p, IL-6, TGF-b1. In HIV-positive individuals significant reduction in serum IL-2, IL-6, IL-1 p and increases IL-10, TNF-a, TGF-b1 values were observed. In the patients co-infected with HIV/ HCV identified reduction of IL-2 and increase IL-6, TNF-a, IL-10, IL-1 p contents. The most significant manifestations of disorders of cytokine profile were observed in patients with CHC ($t = 36,14$; $P < 0,001$), that exceed a specified changes in patients co-infected with HIV/HCV 1,21 times ($t = 29,8$; $P < 0,001$), and HIV-infected individuals 1,45 times ($t = 24,9$; $P < 0,001$).

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, HIV/HCV co-infection, cytokines.