

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХГС

Доц. Е. В. ЮРКО

Харьковский национальный медицинский университет

Изучен цитокиновый обмен у пациентов с ВИЧ и сопутствующим хроническим гепатитом С. Содержание провоспалительных цитокинов и уровень противовоспалительного интерлейкина-10 определяли в сыворотке крови 32 ВИЧ-инфицированных и 30 больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС. У больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС по сравнению с ВИЧ-инфицированными больными происходит существенная (на 40 %) структурная перестройка продукции цитокинов, возможно, под влиянием ХГС.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ХГС, цитокины, иммунитет.

Пандемия ВИЧ-инфекции/СПИДа — глобальная проблема мирового здравоохранения. В последние годы неблагоприятная эпидемиологическая ситуация относительно распространенности ВИЧ-инфекции сохраняется и в Украине, которая является одной из стран Европы, возглавляющих печальный рейтинг по количеству выявленных ВИЧ-инфицированных и заболевших СПИДом и умерших от этой болезни [1].

У ВИЧ-инфицированных больных, кроме нарушения Т-клеточного звена и поликлональной активации гуморального звена иммунитета, наблюдаются также нарушения нормального баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети. В патогенезе ВИЧ-инфекции и СПИДа дисбаланс цитокинов занимает центральное место и влияет на силу ответа иммунной системы на специфические антигены вируса. Цитокиновая сеть задействована почти на всех этапах взаимодействия «вирус — клетка». Дисбаланс цитокинов способствует поражению вирусом клеток CD4+, приводя к прогрессированию иммуносупрессии и дальнейшему развитию оппортунистических инфекций [2, 3]. По литературным данным, на начальной стадии ВИЧ-инфекции происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов. Наиболее тесная связь прослеживается между скоростью прогрессирования заболевания и высоким уровнем фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Интерлейкин-10 (ИЛ-10) оказывает ингибирующее действие на продукцию ФНО- α и ИЛ-6, что свидетельствует о его протекторной роли в развитии СПИДа [4, 5].

Известно, что у ВИЧ-инфицированных в результате прогрессирования заболевания происходит смещение Th1/Th2-баланса в сторону Th2-клеток, что приводит к неэффективности иммунного ответа на ВИЧ [6], что может быть одним из патогенетических механизмов развития иммунодефицита. Уровни некоторых цитокинов в сыворотке больных могут указывать на прогрессирование заболевания. У ВИЧ-инфицированных пациентов вместе с углублением иммунодефицита происходит

угнетение провоспалительных цитокинов на фоне истощения потенциала противовоспалительных, что свидетельствует о декомпенсации регуляторных механизмов формирования воспалительного процесса в организме больного, а сопутствующие хронические вирусные гепатиты усугубляют эту декомпенсацию [7].

Цель данного исследования — изучение цитокинового обмена у больных ВИЧ с хроническими гепатитом С (ХГС).

В исследовании, которое проводилось на базе Областной клинической инфекционной больницы и Харьковского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом, участвовали 32 ВИЧ-инфицированных пациента и 30 больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС в возрасте от 20 до 69 лет (в среднем $35,27 \pm 0,5$ года), составивших основную группу, и 32 практически здоровых лица в возрасте от 20 до 60 лет, представлявших контрольную группу. Цитокиновый профиль изучали путем определения содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, а также уровня противовоспалительного ИЛ-10 методом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-бест» (Россия). Результаты анализа получали спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм. Оптическую плотность определяли на приборе АИФ/Ц-01С (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows, 8.0. Использовались методы описательной статистики (определение числовых характеристик переменных — средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m), определение достоверности различий (p), проверяемых по t -критерию Стьюдента — Фишера в репрезентативных выборках) [8].

У ВИЧ-инфицированных больных выявлено достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ИЛ-2 в 4,8 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 — в 7 раз ($p < 0,001$), ИЛ-1 β — в 6 раз ($p < 0,01$) и увели-

чение содержания ИЛ-10 в 4,9 раза ($p < 0,001$), а ФНО- α – в 3,9 раза ($p < 0,01$). При этом остается открытым вопрос о степени таких различий. Для решения этого вопроса мы использовали значение t -критерия [8]. На рис. 1 представлена ранговая характеристика степени отклонения от контроля уровня цитокинов у больных ВИЧ-инфекцией.

Отмечено наличие четырех кластеров отклонений цитокинов, а именно: с выраженными ($15,0 > t \geq 6,0$), умеренными ($6,0 > t \geq 3,3$), незначительными ($3,3 > t \geq 1,96$) изменениями и отсутствием отклонений от норматива ($t < 1,96$). Первый кластер представлен повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ($t = 10,7$; $p < 0,001$ – первый ранг), а второй – снижением уровня ИЛ-6 ($t = 4,2$; $p < 0,001$ – второй ранг). Незначительные изменения были характерны для снижения содержания ИЛ-2 ($t = 3,2$; $p < 0,01$ – третий ранг), ИЛ-1 β ($t = 2,7$; $p < 0,01$ – четвертый ранг) и увеличения уровня ФНО- α ($t = 2,7$; $p < 0,01$ – пятый ранг). Замыкают ранговый ряд нормативные значения ИЛ-8 ($t = 0,4$; $p > 0,05$). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных больных отмечается дефицит продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 на фоне выраженной гиперпродукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и повышения уровня ФНО- α .

У больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС установлено достоверное снижение по сравнению с контролем уровня ИЛ-2 в 4,3 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – в 2,7 раза ($p < 0,01$) и повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 в 3,6 раза ($p < 0,001$), провоспалительного цитокина ФНО- α – в 7,4 раза ($p < 0,001$). В отношении содержания ИЛ-8 и ИЛ-1 β выявлена тенденция увеличения ИЛ-8 в 1,6 раза ($p > 0,05$) и снижения ИЛ-1 β в 2,0 раза ($p > 0,05$).

При анализе степени отклонения уровня цитокинов от контроля установлено (рис. 2), что выраженные нарушения отмечены в отношении

увеличения содержания ИЛ-10 ($t = 7,0$; $p < 0,001$ – первый ранг).

Незначительное отклонение от норматива было характерно в отношении снижения уровня ИЛ-2 ($t = 3,1$; $p < 0,01$ – второй ранг), повышения содержания ФНО- α ($t = 2,9$; $p < 0,01$ – третий ранг) и снижения ИЛ-6 ($t = 2,7$; $p < 0,01$ – четвертый ранг). Замыкает ранговый ряд тенденция к снижению уровня ИЛ-1 β ($t = 1,2$; $p > 0,05$) и увеличение ИЛ-8 ($t = 1,0$; $p > 0,05$). В целом отмечено высокодостоверное ($t = 2,98$; $p < 0,01$) нарушение обмена у данной категории больных (рис. 3).

При сопоставлении уровней цитокинов в основной группе достоверные отличия установлены в отношении содержания ИЛ-1 β и ИЛ-10. Если содержание ИЛ-1 β было в 2,9 раза выше у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС ($p < 0,05$), то уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, наоборот, был выше в 1,4 раза ($p < 0,001$) у ВИЧ-инфицированных. В отношении других провоспалительных цитокинов отмечена тенденция в виде более высоких значений у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС по сравнению с ВИЧ-инфицированными, а именно: ИЛ-8 в 1,3 раза ($p > 0,05$), ИЛ-2 в 1,1 раза ($p > 0,05$), ФНО- α в 1,9 раза ($p > 0,05$) и ИЛ-6 в 2,7 раза ($p > 0,05$).

При анализе ранговых структур степени отклонения от контроля значений цитокинов в основной группе установлено, что они имеют некоторые различия, которые касаются ранговых позиций ФНО- α и ИЛ-6 (рис. 3). У ВИЧ-инфицированных больных степень снижения уровня ИЛ-6 занимает второе ранговое место в общей иерархии отклонений уровня цитокинов, а у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС – четвертое. И, наоборот, степень увеличения содержания ФНО- α у ВИЧ-инфицированных пациентов занимает предпоследнюю ранговую позицию, а у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС – высокую



Рис. 1. Степень отклонения от контроля уровня цитокинов у ВИЧ-инфицированных больных: ↑ – увеличение; ↓ – снижение

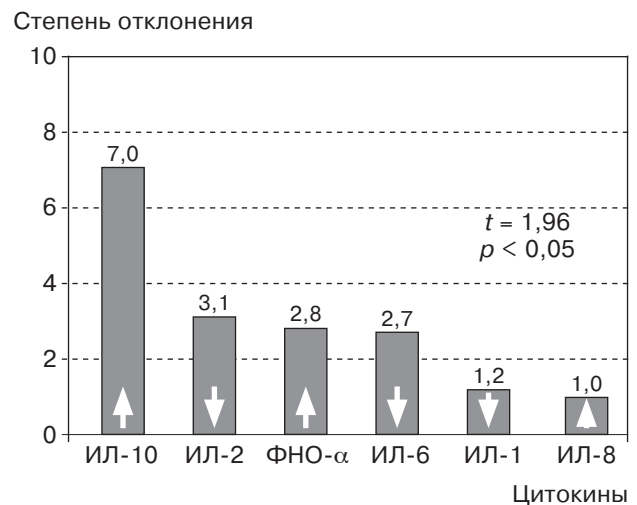


Рис. 2. Степень отклонения от норматива содержания цитокинов у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС: ↑ – увеличение; ↓ – снижение

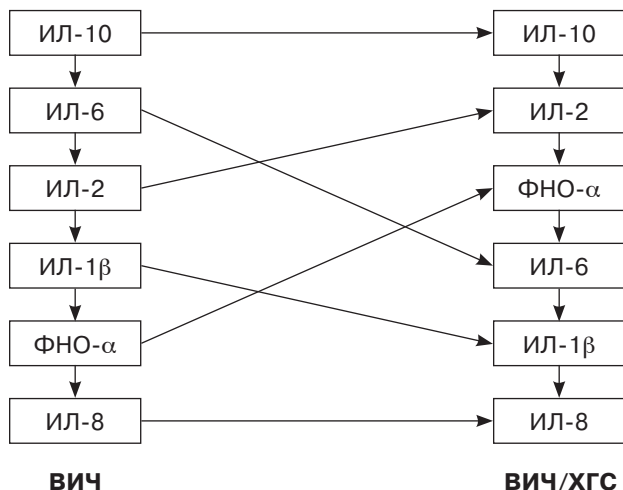


Рис. 3. Ранговая структура степени отклонения от контроля значений цитокинов у ВИЧ-инфицированных и больных с ВИЧ/ХГС

(третью). Эти данные указывают на то, что ХГС у ВИЧ-инфицированных больных вызывает

Список литературы

1. Характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине / В. Н. Козько, М. И. Краснов, Е. В. Юрко, Т. В. Давыдова / Провізор.— 2010.— № 23.— С. 7–12.
 2. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 320 с.
 3. Сотниченко С. А. Особенности продукции цитокинов при ВИЧ-инфекции / С. А. Сотниченко // Успехи современного естествознания.— 2005.— № 5.— С. 13–15.
 4. Нікітін Є. В. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань // Є. В. Нікітін, Т. В. Чабан, С. К. Сервещкий // Інфекційні хвороби.— 2007.— С. 51–56.
 5. Chaturvedi U. C. Viral infections and trace elements: a complex interactions / U. C. Chaturvedi, R. Shrivastava, P. K. Upreti // Current science.— 2004.— Vol. 87, № 11.— P. 1536–1554.

некоторую структурную перестройку синтеза цитокиновой сети.

Математическим выражением этой перестройки может служить коэффициент ранговой корреляции (ρ_s), значения которого оказались равными $\rho_s = 0,60$ ($p > 0,05$). Из этого следует, что достоверной связи между ранговыми структурами, представленными на рис. 3, не выявлено ($p > 0,05$), а это, в свою очередь, подтверждает наличие существенной (на 40%) структурной перестройки продукции цитокинов под влиянием ХГС.

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. У ВИЧ-инфицированных больных выявлено достоверное снижение уровней ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1β и увеличение ИЛ-10 и ФНО-α.

2. У больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС установлено достоверное уменьшение содержания ИЛ-6, ИЛ-2 и увеличение ИЛ-10 и ФНО-α.

3. У больных с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС по сравнению с ВИЧ-инфицированными происходит существенная (на 40%) структурная перестройка продукции цитокинов, возможно, под влиянием ХГС.

6. Connolly N. C. Proinflammatory cytokines in HIV disease a review and rationale or new therapeutic approaches / N. C. Connolly, S. A. Ridder, C. R. Rinaldo // AIDS Reviews.— 2005.— Vol. 7, № 2.— P. 168–180.
 7. Андрейчин М. А. Цитокиновый профиль і дисфункція ендотелію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД при супутніх хронічних гепатитах В та С / М. А. Андрейчин, В. С. Копча, В. Л. Носко // Гематологія.— 2011.— № 4.— С. 20–28.
 8. Зосимов А. Н. Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов.— Харьков: Торнадо, 2000.— 82 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КО-ІНФЕКЦІЄЮ ВІЛ/ХГС

К. В. ЮРКО

Досліджено цитокиновий обмін у пацієнтів із ВІЛ і супутнім хронічним гепатитом С. Вміст прозапальних цитокінів та рівень протизапального інтерлейкіну-10 визначали у сироватці крові 32 ВІЛ-інфікованих і 30 хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС. У пацієнтів із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС порівняно з ВІЛ-інфікованими хворими відбувається суттєва (на 40%) структурна перебудова продукції цитокінів, можливо, під впливом ХГС.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, цитокіни, імунітет.

CHARACTERISTIC OF CYTOKINE METABOLISM IN PATIENTS WITH HIV/HCV CO-INFECTION

K. V. IURKO

Cytokine metabolism was investigated in patients with HIV and accompanying chronic hepatitis C. The amount of proinflammatory cytokines and anti-inflammatory interleukin-10 was determined in the blood serum of 32 patients and 30 patients with co-infection of HIV/HCV. HIV-infected patients demonstrated significant (by 40%) structural transformation of cytokine production, possibly due to chronic hepatitis C influence.

Key words: HIV infection, HIV/HCV co-infection, cytokines, immunity.

Поступила 28.08.2014