

Цитокиновый профиль и фиброгенез при хроническом вирусном гепатите С

Скляр Л.Ф.

Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток

Известно, что воспаление паренхимы печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) является результатом цитокин-опосредуемой активации синусоидальных клеток, экспрессии ими адгезионных молекул, дальнейшего локального высвобождения провоспалительных цитокинов и мобилизации циркулирующих лейкоцитов. Нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 имеет большое значение в патогенезе хронизации и прогрессирования HCV-инфекции. Несмотря на многочисленные исследования, остается открытым вопрос о том, возможно ли оценить степень активности воспаления и фиброгенеза в печени при ХВГС на основании определения сывороточных и местных концентраций цитокинов с различным спектром действия, что в конечном итоге будет способствовать разработке новых подходов к лечению заболеваний печени.

Целью настоящего исследования послужило изучение взаимосвязи между клинико-иммунологическими и морфологическими параметрами у 30 больных с ХВГС в возрасте 19-30 лет. Были статистически обработаны и проанализированы данные комплексного клинико-лабораторного (биохимического, вирусологического, иммунологического и гистологического обследования). РНК HCV методом ПЦР выявлена у 58% в сыворотке крови, у 29% - в гепатобиоптате и сыворотке крови и у 12% больных только в гепатобиоптате. Преобладал генотип 1в и ему соответствовал индекс умеренной и выраженной степени гистологической активности процесса (8 баллов и выше) на стадии умеренного фиброза в основном за счет лобулярного компонента. У больных с гепатитом С, вызванным генотипом 3а и 2а индекс гистологической активности соответствовал минимальной степени (от 1 до 7 баллов) на стадии слабого фиброза. У большинства обследованных нами больных ХВГС с отсутствием клинических проявлений и протекающего с репликацией вируса и минимальными биохимическими сдвигами (не более 1,5-2 норм), повышение содержания ИЛ-1α и ФНО-α в сыворотке крови носило умеренный характер (в 2-3 раза выше нормы). Показатель ИФН-γ в сыворотке не отличался от нормы ($P > 0,05$). Концентрация ИЛ-4 также не изменялась. У больных с клинически манифестными проявлениями обострения ХВГС и, соответственно, присутствующим цитолизом (более 2-х норм) уровень цитокинов в сыворотке крови (преимущественно ФНО-α и ИЛ-1α) был в 5-10 раз выше показателей здоровых. Отмечалось достоверное снижение сывороточного ИФН-γ ($3,86 \pm 1,1$ против $17,04 \pm 1,85$, $p < 0,01$). Проведенные исследования показали, что локальный уровень содержания ФНО-α и ИЛ-1α в биоптатах печени был высоким у больных с ХВГС по сравнению со здоровыми ($155,36 \pm 12,8$ пг/мл против $25,77 \pm 8,3$ пг/мл и $67,43 \pm 2,26$ пг/мл против $16,41 \pm 2,9$ пг/мл соответственно, при $P < 0,01$). Наиболее выраженные изменения тканевой концентрации установлены у больных

с манифестными формами ХВГС. При этом усиление процесса фиброобразования сопровождалось увеличением уровня ФНО-α и ИЛ-1α в биоптатах. Имелась положительная корреляция между этими параметрами ($r = 0,56$, $p = 0,03$ и $r = 0,55$, $p = 0,02$ соответственно). Не получено корреляций между обнаружением РНК HCV, АЛАТ и гистологическими изменениями в ткани печени.

Таким образом, избыточное содержание провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1α) способствует поддержанию воспалительного процесса и усилению фиброгенеза в печени больных HCV-гепатитом.

Цитокиновый профиль новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией

Сотникова А.В., Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Беликова М.Э., Чаша Т.В.

ГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново

В последнее время накоплено много фактов о ключевой роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний. Особенно важную роль цитокины играют в регуляции иммунного ответа на инфекционный фактор. В последние годы сложилось представление о системе цитокинов, поэтому важно определять не только их содержание в различных средах, но оценивать также их синтез и рецепцию.

В связи с этим целью нашей работы было установить особенности содержания, спонтанного и индуцированного синтеза провоспалительных цитокинов МНК периферической крови новорожденных при минимальных и выраженных проявлениях внутриутробной инфекции.

Всего обследовано 40 новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией, из них 25 с минимальными (омфалит, гнойный конъюнктивит, отит) и 15 с максимальными (врожденная пневмония, менингоэнцефалит, пиелонефрит) проявлениями процесса. У всех детей в группе с максимальными проявлениями инфекционно-воспалительной патологии диагноз ВУИ подтверждался методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), выявившими наличие вирусно-бактериальной инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии, уреоплазма, микоплазма, стрептококк А, грибы рода Candida). Наиболее часто выявлялась хламидийная инфекция. Контрольную группу составили 20 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Иммунологическое обследование проводилось на 5-7 день жизни. Содержание цитокинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа на приборе Мультискан (Labsystems, Finland). Индукцию синтеза цитокинов, продуцируемых лимфоцитами, осуществляли с помощью фитогемагглютинина (ФГА) в дозе 2 мкг/мл (Difco, USA), продуцируемых фагоцитами - 2% раствора зимозана (ICN, USA). Оценивали продукцию ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-4, ИФН_α, ИФН_γ, ФНО_α (ООО «Цитокин», С.-Петербург) и ИЛ-2 (Cytimmune, USA).

Установлено, что цитокиновый профиль новорожденных, как с минимальными, так и максимальными проявлениями инфекционно-воспалительных заболеваний отличался от такового у здоровых новорожденных. Цитокиновый профиль детей с минимальными и максимальными проявлениями инфекционно-воспалительной патологии также был различен. У новорожденных с минимальными проявлениями инфекционно-воспалительной патологии по сравнению с показателями контрольной группы отмечался более высокий уровень сывороточных ИЛ-1 β и ИЛ-4, но более низкий - ИФН α и ИФН γ ($p < 0,05$, во всех случаях). У детей этой группы отмечался усиленный спонтанный синтез ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО α ($p < 0,05$, во всех случаях) и тенденция к усилению спонтанного синтеза ИЛ-2. Следует отметить, что дополнительная стимуляция не приводила к повышению продукции цитокинов, что свидетельствует о естественной стимуляции клеток-продуцентов цитокинов. Несмотря на сниженное содержание ИФН γ в сыворотке крови спонтанный и индуцированный синтез этого цитокина периферическими МНК существенно не менялся, тогда как продукция ИФН α была достоверно снижена. При тяжелых проявлениях инфекционно-воспалительной патологии выраженные различия в сывороточном содержании цитокинов с показателями детей контрольной группы отсутствовали ($p > 0,05$), за исключением достоверного снижения уровня ИЛ-4 ($p < 0,05$), причем спонтанная и индуцированная продукция этого цитокина была также снижена. У детей этой группы была усилена спонтанная продукция ИЛ-1 β и ФНО α ($p < 0,05$, в обоих случаях). Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе в продукции цитокинов у новорожденных с ВУИ и их возможном участии в патогенезе данной патологии и реализации тяжести процесса.

Закономерности дифференцировки децидуальных Т-хелперов при СЗРП

Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Веденева М.В., Скрипкина И.Ю., Панова И.А., Борзова Н.Ю.

ГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново

Синдром задержки внутриутробного роста плода (СЗРП) не является самостоятельным заболеванием и представляет скорее всего проявление воздействия многих возможных факторов. Однако в последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о значимости иммунных нарушений в формировании данной патологии. Децидуальная оболочка плаценты (ДО) считается основной ареной развития иммунных событий при беременности. В литературе имеются данные о том, что развитие иммунного ответа Th1 типа может вести к развитию СЗРП (Mirjana Hahn-Zoric, e.a., 2002). С другой стороны ряд фактов не укладывается в эту гипотезу (Rijhsinghani AG, e.a., 1997).

В связи с этим целью нашей работы было уточнить механизмы развития и роль Т-хелперов 1 и 2 ти-

па в формировании СЗРП при неосложненном течении беременности. Исследования проведены на образцах ДО 16 беременных женщин с неосложненным течением беременности, родивших детей с СЗРП. Методом проточной цитофлюорометрии в ДО оценивали содержание Th1 (CD4+IFN γ +), Th2 (CD4+IL-4+), активацию и дифференцировку Т-хелперов. Клетки лейкоцитарного инфильтрата ДО получали стандартным ферментативным методом. Спонтанный синтез IFN γ и IL-6 мононуклеарными клетками ДО, а также содержание этих цитокинов в экстрактах децидуальной ткани оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все женщины были обследованы на наличие ЗППП методами ИФА и ПЦР.

Анализ данных позволил установить, что в ДО не было сдвига дифференцировки Т-хелперов в сторону Th1 клеток, а Th2 лимфоциты были преобладающей популяцией среди Т-хелперов. Несмотря на отсутствие изменений в ДО в общем содержании CD4+ лимфоцитов, при развитии СЗРП значительно увеличивалось количество CD4+ клеток, экспрессирующих рецепторы к трансферрину (более, чем в 2 раза), а также уровень коммитированных Т-хелперов, при этом содержание наивных Т-хелперов достоверно падало. Для СЗРП было характерно резкое снижение спонтанной продукции IFN γ и усиление продукции IL-6 по сравнению с показателями при физиологически протекавшей беременности без СЗРП. Аналогичные результаты были получены по их содержанию в экстрактах децидуальной ткани. Можно предположить, что СЗРП развивается на фоне аутоиммунного процесса низкой интенсивности. Интенсивность выраженности этого компонента может ограничиваться высокой концентрацией IL-6, который может оказывать не только про-, но и противовоспалительное действие за счет регуляции синтеза глюкокортикоидов. По-видимому, триггерным механизмом являет воздействие на ранних сроках беременности инфекционных агентов.

Иммунореабилитация после перенесенного острого сальпингофорита

Уткин Е. В.

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово

В последние годы в связи с ростом частоты воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин все большее значение уделяется поиску оптимальных путей решения данной проблемы. Указанная патология наиболее часто возникает в молодом возрасте и у 65-78% больных принимает тяжелое течение, в результате чего женщины нередко теряют трудоспособность и зачастую остаются бесплодными [Г.М. Савельева, 1999]. Даже последствия банального сальпингита остаются достаточно серьезными: приблизительно 15% пациенток с ВЗОМТ не отвечают на лечение, 20% имеют, по крайней мере, один рецидив, а 18% станут бесплодными [В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, 2001].

Целью настоящей работы явилась разработка рациональных методов реабилитации у женщин репро-