

ЭМНЭЛЗҮЙ

Элэгний С вирусийн шалтгаант архаг үрэвсэлтэй өвчтөнд цусны интерлейкин-4 түвшин нэмэгдэх нь фиброз улам даамжирч байгааг илтгэх нь

Г.Сэржбаяр¹, Ө.Болор¹, Д. Чиа-Еэн², Б.Батболд¹¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн, АШУУИС²Каошунь анагаахын их сургууль, Тайвань

Abstract

Correlation between interleukin-4 and advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients

Serjbayar G¹, Bolor U¹, Chia-Yen D², Batbold B¹¹Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T.²Kaohsiung Medical University, Taiwan

Background: Various cytokine dynamics has been associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We hypothesized that cytokines have an important role in fibrosis development in HCV infection.

Methods: All patients received liver biopsies to validate the severity of chronic hepatitis when enrolled in this study. Fluorescent Bead immunoassay was used to measure the following serum cytokine levels: Interferon γ , tumor necrosis factor α , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-12. Various statistical analyses were used as appropriate.

Results: From all the liver biopsy proven 92 HCV-infected patients, 49 (53.3%) were male, 23 (25%) patients had advanced (fibrosis grades 3-4) fibrosis, and the mean age of the study population was 51.9 ± 9.4 years. Elevation of baseline IL-4 level (>490 pg/mL) was associated with liver fibrosis grade by X2 test (odds ratio [OR] = 2.99; 95% CI = 1.02-8.78; $p = 0.042$) and multivariate logistic regression (OR = 4.26; 95% CI = 1.13-16.02; $p = 0.032$). Also, IL-4 had strong diagnostic value in advanced liver fibrosis by using area under receiver operating characteristics curve analysis. Assessment of fibrosis score was consequently developed from our findings and compared with other noninvasive serum markers to assess liver fibrosis.

Conclusion: This study provides evidence that increased IL-4 expression predicted advanced liver fibrosis in treatment of HCV-infected patients.

Keywords: HCV; Liver fibrosis; Cytokines; Interleukin 4; Liver fibrosis indexes

Pp. 26-32. Tables 2, Figure 1, References 18

Үндэслэл

Судлаачид одоогийн байдлаар хүний дархлаа зохицуулгад оролцдог 100 гаруй цитокинуудыг тодорхойлоод байна. Цитокинууд нь элэгний эпителийн эсүүд гэх мэт маш олон эсүүдээс ялгардаг ба вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг гэх мэт эзэн биеийн хариу урвалд олон чухал үүргүүдийг гүйцэтгэдэг [1]. Т-туслах 1 эсийн (T helper cell [Th1]) цитокинууд (interferon gamma [IFN- γ], tumor necrosis factor alpha [TNF- α], ба interleukin [IL]-2) нь эзэн биеийн дархлаа хариу урвалд оролцох үүрэгтэй байдаг

бол, Th2 цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, and IL-10) нь үрэвслийн хариу урвал үүсэхийг хориглох үүрэгтэй. Элэгний С вирусийн халдвартай, архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн сийвэнгийн Th2 цитокинуудыг архаг С үрэвсэлгүй өвчтөнүүдтэй харьцуулахад илүү өндөр түвшинд байсан ба интерферон эмчилгээ хийхэд цитокины хэмжээ буурдаг байна [2]. Th2 цитокинууд, ялангуяа IL-4 ихсэх нь арьсны фибротик эдэд тодорхойлогдсон ба IL-4 нь хүний холбогч фибробласт дах коллагены нийлэгжилтэнд гол үүрэгтэй оролцдог. IL-4 нь элгэн дэх хүний stellate эсийн (HSCs) идэвхжлийг өдөөх ба дохио

дамжуулсанаар HSC-ээс коллаген нийлэгжилтийг ихэсгэдэг бөгөөд, транскрипц-6 хамааралт эмгэг жамын урвалыг идэвхжүүлдэг [3]. Мөн, IL-4 нь паренхимийн бус элэгний эсээс коллаген нийлэгжилтийг идэвхжүүлдэг ажээ [4].

Дэлхий дахины хүн амын 2.5% элэгний С вирусийн халдвартай бөгөөд, энэ нь олон улсын эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг хэвээр байна [5]. С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэл (chronic hepatitis C) нь элэг гэмтээх гол шалтгаан болдог ба мөн урт хугацааны турш элэгний фиброз, элэгний цирроз ба анхдагч элэгний эсийн хавдар үүсгэх шалтгаан болдог.

Элэгний фиброз нь эсийн гаднах матриксд коллаген, эластин, ламинин ба фибронектин зэрэг уургийн нийлэгжилтийг нэмэгдүүлснээр хуримтлал үүсч элэгний эс гэмтэж сорвижилт өөрчлөлт үүсэхийг хэлнэ. Элэгний фиброз нөгөөтэйгүүр үргэлжилсэн архаг элэгний эсийн гэмтлийн эдгэрэх, нөхөн сэргэх үйл явц хэмээн үзэх үндэслэлтэй [6]. Одоо үед элэгний фиброзыг оношлох зорилгоор элэгний биопси (алтан стандарт) хийж онош тогтоохоос илүүтэй сийвэнд-суурилсан маркер эсвэл техникт-суурилсан үнэлгээний арга гэх мэт инвазив бус аргуудыг ашиглах болсон [7]. Тохирох сийвэнгийн маркеруудыг хослуулан эсвэл нийтлэг хийгддэг лабораторийн шинжилгээнүүдийг хослуулан элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзын нөхцөл байдлыг таамаглахад ашигласаар байна. HSC нь элэгний гол коллаген нийлэгжүүлэгч эс бөгөөд фиброгенезийн үйл явцад тун чухал үүрэгтэй. Элэгний С вирусийн цөмийн болон бүтцийн бус уургууд нь HSC-ийг шууд замаар идэвхжүүлдэг ба идэвхтэй болсон HSC нь миофибробласт эс болон ялгаран хөгжиж, эсийн гаднах матрицийг ихэсгэдэг [8]. Фиброз үүсэхэд тэнд үрэвслийн эсүүд хуримтлагдаж, цитокинуудыг ялгаруулж, улмаар дархлааны эсүүд HSC-ийг идэвхжүүлэх ба лимфоцитийн нэвчдэс үүсэхэд нөлөөлдөг байна. HSC-ийн идэвхжил болон ялгаран хөгжил нь олон тооны үрэвслийн өмнөх (pro-inflammatory) цитокинуудын ялгаралтыг өдөөдөг юм [9].

Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд фиброз үүсэхэд эдгээр цитокинуудын хөдлөл зүй чухал үүрэгтэй оролцож байна гэж бид таамаглаж энэхүү судалгааг хийсэн. Энэхүү судалгааны зорилго нь элэгний С вирусийн эсрэг эмчилгээний явцад үрэвслийн цитокинууд болон өвчтөний элэгний фиброзын хоорондох уялдаа, хамаарлыг тодорхой болгох явдал

юм. Мөн элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзын үе шат ба клиник үр дүнг таамаглах боломжит хүчин зүйлүүдийг тодорхойлох юм.

Материал, арга зүй

1.1. Судлагдахуун

Энэхүү эргэмж (ретроспектив) судалгаа нь Kaohsiung анагаах ухааны сургуулийн эмнэлэг дээр хийж судалгаанд 92 элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнүүдийг хамруулсан. Судалгаанд хамруулах шалгуурт: 18-с дээш насны буюу насанд хүрсэн байх, сийвэнгийн HCV RNA 6 сараас дээш хугацаанд тодорхойлогдохуйц байх болон элэгний эмгэгийг биопсигоор баталсан өвчтөн байх зэрэг багтана. Харин судалгаанаас хасах шалгуурт: 1. Өвчтөн элэгний В эсвэл Дельта вирусийн давхар халдвар авсан эсвэл ДОХ-ын халдвартай бол, 2. Ээнгшилээ алдсан элэгний циррозтой, 3. Элэгний дутагдалд орсон, 4. Бөөрний дутагдалтай, 5. Цэсний анхдагч биллиар цирроз, 6. Аутоиммун гепатит, Вилсоны өвчин эсвэл хемохроматоз, 8. Склероз бүхий холангит, 9. Альфа1-антитрипсиний дутагдал, 10. Одоо эсвэл өмнө нь архины хамааралтай байсан өгүүлэмжтэй, 11. Элэг шилжүүлэн суулгасан, 12. Элэгний эсийн хавдар илэрсэн эсвэл бусад төрлийн хавдартай болон 13. Урьд нь сэтгэцийн эмгэгтэй тус тус байсан бол судалгаанаас хассан.

1.2. Эмчилгээний зарчим

PegIFN α -2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Basal, Switzerland) 180 μ g/wk or Peg-IFN α -2b (PEG-Intron, ScheringPlough Inc., Kenilworth, NJ, USA) 1.5 μ g/kg/wk, нэмэлтээр жинд суурилсан RBV (1000mg/d for < 75 кг өвчтөн ба 1200mg/d for \geq 75 кг) эмийг элэгний вирусийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэсэн. Бүх өвчтөнүүдийг 24-48 долоо хоногийн хугацаанд хариу урвал, элэгний С вирусийн генотип, вирусийн ачаалал, вирусийн хариу урвал зэргүүдийг үндэслэн эмчилгээг хийсэн.

1.3. Элэгний эдийн шинжилгээ

Бүх өвчтөнийг энэ судалгаанд хамрагдах үед архаг гепатитын үе шатыг баталгаажуулах зохилгоор элэгний биопси хийсэн. Элэгний биопсийн шинжилгээг Knodell ба Scheuer-ийн онооны системээр [10] үнэлж өвчний үе шат болон фиброз, өөхжилтийн зэргийг тодорхойлсон. Оролцогч тус бүрээс бичгээр зөвшөөрөл авсан бөгөөд ёс зүйн зохих

хэм хэмжээний дагуу судалгааг хийсэн. Бүх эмнэлзүйн ажиглалтууд Хельсинкийн тунхаглалын үндсэн зарчмын дагуу хийгдсэн.

1.4. Лабораторийн шинжилгээ

Элэгний С вирусийн эсрэгбиеийг гуравдугаар үеийн enzyme-linked immunosorbent assay kit (Abbot Laboratories, Chicago, IL, USA) ашиглан илрүүлсэн. Элэгний С вирусийн PHX-ийг real-time polymerase chain reaction assay (detection limit: 50 IU/mL; Real time HCV; Abbot Molecular, Des Plaines IL, USA) аргыг ашиглан тоолсон. Элэгний С вирусийн генотипүүдийг Okamoto ба түүний хамрагчдын гаргасан аргачлалын дагуу тогтоосон.

1.5. Цитокины үнэлгээ

Бид элэгний вирусийн эсрэг эмчилгээнд орсон өвчтөнүүдийн сийвэнг бүрэн шинжилсэн. Fluorescent Bead immunoassay (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) аргаар, үйлдвэрлэгчийн зааварчилгааны дагуу, сийвэнгийн цитокины түвшинг хэмжсэн. Цитокины концентрацийг олон янзын концентрациудын стандартуудаар, лавлах стандарт муруйг ашиглан тооцоолсон. Дээж тус бүрийг гурвалсан шинжилгээнд оруулсан ба дундаж утгыг статистик боловсруулалтад ашигласан. Сийвэнгийн дээжийг оролцогчоос эмчилгээ анх эхлэхэд болон эмчилгээний 2, 4, 12 дах долоо хоног болон эмчилгээний төгсгөлд, эмчилгээ дууссанаас хойш 3 сарын дараа тус тус цуглуулж цитокины хөдлөл зүйг тодорхойлсон. Дараах цитокинуудыг тодорхойлж шинжилгээ хийсэн: Th-1 хамааралт цитокин (IL-2, TNF- α , ба IFN γ), Th2 хамааралт цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, ба IL-10), ба иммун-модулятор цитокинууд (IL-1 β , IL-8, ба IL-12).

1.6. Статистик боловсруулалт

Үргэлжилсэн тоон утгын хувьсагчдыг харьцуулах шинжилгээ хийхэд t тест ашигласан. X2 тест эсвэл Fisher-ийн нарийвчилсан тестийг категорт хувьсагчийг үнэлэхэд ашигласан. Олон хувилбарт логистик регрессийн тестийг цаашдын элэгний фиброзын бие даасан нөлөөлөх хүчин зүйлийг тооцоолход ашигласан. Area under curve (AUC) тооцохдоо receiver operating characteristics (ROC) муруй ашиглан гүйцэтгэсэн. Эрсдэлийн үнэлгээг гаргах IL-4 хэмжээний хамгийн оновчтой утгыг тооцохдоо Youden index-г ашигласан. R програмыг (R 3.3.1; pROC хэлбэлзэл) фиброзын оношлогооны тестүүдийн оношилгооны чадамжийг харьцуулахад ашигласан. Хоёр талт $p < 0.05$ байвал статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн. Үлдсэн бүх статистик анализыг SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) програм ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Хөнгөн эсвэл хүнд хэлбэрийн фиброзын ерөнхий хувьсагчдын онцлог болон харьцуулалтыг хүснэгт 1-д үзүүлэв. Элэгний С вирусийн халдвартай 92 өвчтөний 23 (25%) хүнд зэргийн фиброзтой байлаа. Судалгаанд хамрагдагсдын нас (дундаж утга \pm SD of 56.3 \pm 7.4 vs 50.4 \pm 9.7 жил, $p=0.009$), цусны AsAT-ын түвшин (дундаж утга \pm SD of 120.8 \pm 63.2 vs 92.4 \pm 55.5 U/L, $p=0.048$) ба ферритины түвшин (дундаж утга \pm SD of 641.0 \pm 548.0 vs 384.1 \pm 363.6 ng/mL, $p=0.013$)-гүүд нь хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд, хөнгөн фиброзтой өвчтөнүүдтэй харьцуулахад өндөр байсан бол, ялтас эсийн хувьд хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт илүү бага (дундаж утга \pm SD of 153.2 \pm 48.5 vs 184.5 \pm 61.6 Ч 109 /L, $p=0.030$) байгаа нь тодорхойлогдсон.

Table 1. Demographic characteristics of the subjects

Demographic comparison in severe and mild fibrosis group				
Characteristics	Total	Fibrosis 3-4	Fibrosis 0-2	p
N	92	23	67	
Age (mean \pm SD)	51.9 \pm 9.4	56.3 \pm 7.4	50.4 \pm 9.7	0.009
Sex (male), %	49(53.3%)	13(56.5%)	35(52.2%)	0.722
GOT, U/L, (mean \pm SD)	99.0 \pm 58.0	120.8 \pm 63.2	92.4 \pm 55.5	0.048
GPT, U/L (mean \pm SD)	157.3 \pm 102.0	178.5 \pm 110.5	151.1 \pm 100.5	0.282
WBC, 10 ⁹ /dL, (mean \pm SD)	5677.0 \pm 1700.3	5381.3 \pm 1713.4	5797.7 \pm 1712.7	0.317
Hemoglobin, g/dL, (mean \pm SD)	14.1 \pm 1.5	14.1 \pm 1.1	14.1 \pm 1.6	0.922
Platelet, 10 ⁹ /L, (mean \pm SD)	175.7 \pm 59.5	153.2 \pm 48.5	184.5 \pm 61.6	0.030
Ferritin, ng/mL, (mean \pm SD)	450.2 \pm 427.0	641.0 \pm 548.0	384.1 \pm 363.6	0.013
Log HCV RNA, IU, (mean \pm SD)	5.2 \pm 1.0	5.2 \pm 1.0	5.2 \pm 0.9	0.877
HCV genotype				0.117*
1b	44(47.8%)	8(34.8%)	36(53.7%)	
Non-1b	48(52.2%)	15(65.2%)	31(46.3%)	

HCV=hepatitis C virus; N=Number of patients; WBC=white blood cell.
*p value of χ^2 test.

Элэгний фиброзын зэрэг болон цитокинуудын хамаарал, түүний үнэлгээ

Бид Th1-хамааралт цитокинууд (IL-2, TNF- α , ба IFN- γ), Th2-хамааралт цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, ба IL-10), ба иммун-модулятор цитокинууд (IL-1 β , IL-8, ба IL-12) зэрэг цитокинуудыг элэгний фиброзын зэрэгт уялдуулан судалсан. Бид суурь буюу эмчилгээ эхлэхийн өмнөх IL-4-ийн түвшин хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгтэй харьцуулахад хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт мэдэгдэхүйц өндөр (дундаж утга \pm SE of 309.6 \pm 41.5 vs 527.6 \pm 99.7 pg/mL, $p=0.019$) байгааг илрүүлсэн. Бусад цитокинууд эмчилгээний

өмнө дээрх 2 бүлэгт ижил буюу ойролцоо байсан. Элэгний C вирусийн эсрэг эмчилгээний үед болон дараа дээрх 2 бүлгийн хооронд сийвэнгийн IL-4 цитокины түвшинг цуврал байдлаар тодорхойлоход IL-4-ийн хэмжээ эмчилгээний явцад хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт өндөр байсан. Тиймээс бид цаашид судалгаа боловсруулалт хийхдээ эмчилгээний өмнөх IL-4-ийн түвшинг ашиглахаар сонгож авсан билээ. PegIFN/RBV эмчилгээний явцад, сийвэнгийн IL-4 түвшингийн динамик өөрчлөлт элэгний фиброзын үе шат эсвэл вирусийн ачаалалтай ямар нэг хамаарал ажиглагдаагүй.

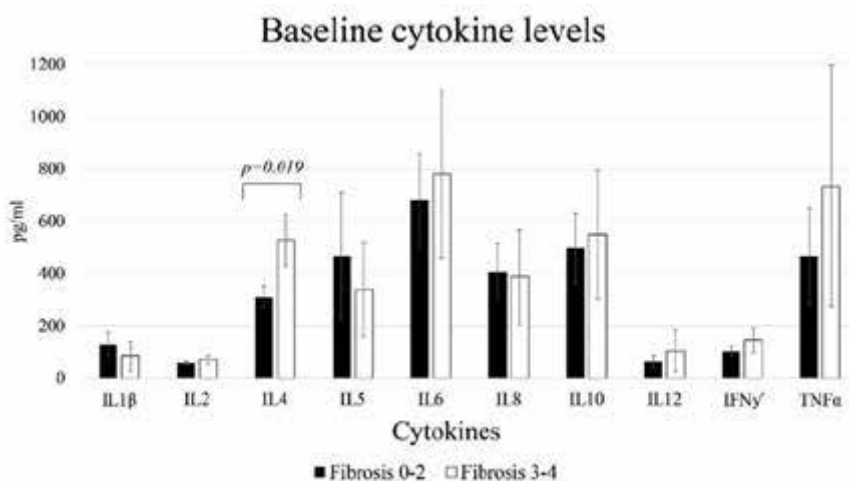


Figure 1. Cytokine expression levels between mild and advanced fibrosis groups.

Элэгний C вирусийн халдвартай өвчтөний хүндэрсэн элэгний фиброзыг IL-4-өөр урьдчилан таамаглах нь

Фиброзын зэргийг таамаглахад IL-4-ийн хэмжээ ямар нөлөөтэйг бид тодорхойлохдоо судалгаанд хамрагдагсдыг IL-4-ийн хэмжээгээр бага болон их гэсэн 2 бүлэгт хуваасан. Бид суурь IL-4-ийн хамгийн оновчтой түвшинг ROC муруйг ашиглан 490 pg/mL байгааг олж тодорхойлсон ба AUC нь 0.659 (95% CI = 0.512-0.806, $p=0.041$) байлаа. Дээрх AUC-ийн аргаар нас (\geq эсвэл ≤ 45 жил), цусны АсАТ-ын түвшин (\geq эсвэл ≤ 80 U/L), ферритины түвшин (\geq эсвэл ≤ 450 ng/mL), ба ялтас эсийн тоо (\geq эсвэл ≤ 100 Ч 109/L) зэрэг хувьсагчдын хамгийн оновчтой утгыг олж тогтоосон. Сийвэнгийн IL-4-ийн хэмжээ бага байгаа өвчтөнүүдтэй, IL-4-ийн хэмжээ өндөр

байгаа өвчтөн (≥ 490 pg/mL)-үүдийг харьцуулахад хүнд зэргийн элэгний фиброзтой өвчтөний тоо их байх хандлагатай байв. Олон хувилбарт анализаар IL-4-ийн түвшин нь элэгний хүнд зэргийн фиброзын бие даасан хүчин зүйл мөн (тохируулсан odds ratio [OR] = 4.34, 95% CI = 1.11-16.8, $p=0.034$) болохыг илрүүлсэн. Гэсэн хэдий ч, хүнд болон хөнгөн фиброзтой 2 бүлэгт Х2 хамааралт ба олон хувилбарт логистик регрессийн анализаар цусны АлАТ-ын ялгаа илт мэдэгдэхүйц өөр байсныг илрүүлсэн. Дээрх 2 бүлэгт нас, ялтас эсийн тоо болон ферритиний түвшингийн статистик ач холбогдолтой хамаарал тодорхойлогдоогүй.

Table 2. The association among IL-4, age, GOT, and ferritin with liver fibrosis in hepatitis C virus patients

	Fibrosis 0-2	Fibrosis 3-4	χ^2 Test <i>p</i>	χ^2 or Fisher's Exact Test OR, 95% CI	Multivariate Logistic Regression	
					OR, 95% CI	<i>p</i>
IL-4 baseline (<490)	37 (68.5%)	8 (42.1%)	0.042	2.99 (1.02-8.78)	4.34 (1.11-16.8)	0.034
IL-4 baseline (\geq 490)	17 (31.5%)	11 (57.9%)				
Age (<45)	16 (23.9%)	0 (0%)	0.009	1.451 (1.24-1.69)	1.07 (0.98-1.16)	0.113
Age (\geq 45)	51 (76.1%)	23 (100%)				
GOT (<80)	35 (53%)	5 (22.7%)	0.015	3.83 (1.26-11.62)	6.39 (1.13-36.1)	0.036
GOT (\geq 80)	31 (47%)	17 (77.3%)				
Ferritin (<450)	46 (69.7%)	8 (34.8%)	0.003	4.31 (1.57-11.79)	2.95 (0.79-11.0)	0.108
Ferritin (\geq 450)	20 (30.3%)	15 (65.2%)				
Platelet (<100)	63 (94%)	21 (91.3%)	0.643	1.50 (0.25-8.78)	0.36 (0.02-4.59)	0.432
Platelet (\geq 100)	4 (6%)	2 (8.7%)				

Хэлцэмж

Бидний судалгаанд элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд хүнд элэгний фиброзыг таамаглахад сийвэнгийн IL-4 нь чухал цитокин гэдгийг батлан харууллаа. Мөн бид IL-4-ийг элэгний фиброзтой хамааралтай бусад хүчин зүйлүүд болох нас, цусны АсАТ, ферритины түвшинтэй хослуулах нь хүнд хэлбэрийн фиброзтой өвчтөнүүдийн оношилгоо болон таамаглах үр дүнг сайжруулж байгааг олж мэдсэн. Үүнээс үүдэн уг цитокиныг бусад хувьсагчуудтай хамтатгаж элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад ашиглах боломж харагдаж байна.

Элэгний биопси нь одоо ч гэсэн элэгний архаг үрэвсэл бүхий өвчтөний элэгний фиброзын үе шатыг үнэлэх алтан стандарт байсаар байна. Гэсэн хэдий ч, элэгний үйл ажиллагааны шууд болон шууд бус маркеруудтай хослуулсан, олон тооны инвазив бус аргуудыг шинээр бий болгож түүнийгээ элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад ашигласаар байга билээ [7]. Энэхүү судалгаанд IL-4 нь фиброзын явцад оролцдог талаарх шинэ мэдлэг дээр үндэслэн элэгний фиброзыг таамаглахад ашиглах боломжтойг тогтоолоо. Өвчтөний нас, сийвэнгийн АсАТ, ферритин түвшин ба сийвэнгийн IL-4 түвшин зэрэг нь элэгний фиброзтой хамааралтай бие даасан хүчин зүйлүүд гэдгийг тогтоов. Өмнө нь хийгдсэн судалгаагаар өвчтөний нас ба цусны АсАТ-ын түвшин өндөр байх нь хүнд фиброзтой хамааралтай байгааг тогтоосон байна [12]. Мөн өөр нэг судалгаанд сийвэнгийн ферритин өндөр байх нь элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдэд түгээмэл тохиолддог буюу энэ нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой бие даасан хамааралтай болохыг судалсан байна [13]. Сийвэнгийн АлАТ-ын түвшин, γ -glutamyl transferase, HCV РНХ, болон HCV генотип зэрэг бусад хүчин зүйлүүд нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой хамааралгүй

болох нь бидний судалгаанд харагдаж байна. Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзыг инвазив бус аргаар үнэлэх олон судалгаанууд хийгдсэн, хийгдэж байна.

IL-4 нь дархлааны эсүүд болон эсүүдийн өсөлтөд нөлөөлөх, Th-1 эсийн идэвхжилийг хориглох замаар үрэвслийн эсрэг нөлөөлөл үзүүлэх зэрэг олон үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг цитокин билээ [14]. Өөр нэг судалгааны ажилд IL-4 нь Th-2 эсийг идэвхжүүлэх замаар Т эсийн ялгаран хөгжилтийг дэмждэг бөгөөд витро орчинд паренхимийн бус элэгний эсүүдээс коллаген нийлэгжих явцыг идэвхжүүлдэг болохыг нь судалсан байна [15]. IL-4 нь элэгний С вирусийн дахин халдвар авсан өвчтөнүүдэд ихэссэн байдаг [16] ба мөн эсийн өсгөврийн судалгаанд human hepatocyte (HepG2) эгнээний эсэд апоптозыг өдөөж байсныг илрүүлсэн байна [4]. Ихэнх судлаачид идэвхжсэн HSC нь анхдагч фиброгеник эсүүдийг эсийн гаднах матрицад хуримлагдахыг нөхцөлдүүлж, элэгний фиброз үүсэхэд шийдвэрлэх нөлөө үзүүлдэг гэж үзэж байна [17]. Хэдий тийм боловч, сийвэнгийн IL-4 түвшин нь эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад элэгний С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн бүлэгт илүү өндөр байсан [18] ба бидний судалгаанд IL-4 нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой бүлэгт илүү өндөр байсныг илрүүлсэн билээ.

Судалгаанд 92 өвчтөнийг хамруулсан нь харьцангуй цөөн тоо бөгөөд, бидний судалгааны үр дүнг баталгаажуулахын тулд илүү олон хүнтэй, том хэмжээний проспектив судалгаа хийх шаардлагатай байгаа юм. Нэмж хэлэхэд, хүнд зэргийн фиброзын урт хугацааны үр дүнг хянах зорилгоор элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад сийвэнгийн цитокины түвшин, хөдлөл зүй ямар нэг байдлаар хамааралтай байна.

Дүгнэлт: Элэгний C вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд сийвэнгийн IL-4 ихэсдэг байна. Мөн сийвэнгийн IL-4 490 pg/mL хэмжээнээс ихэссэн тохиолдолд хүнд зэргийн фиброзыг таамаглах инвазив бус маркер ороулах боломжтой юм.

Ном зүй

1. Antonelli A, Ferrari SM, Ruffilli I, Fallahi P. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders. *Immunologic research*. 2014;60(2-3):311-9. Epub 2014/11/10. doi: 10.1007/s12026-014-8569-1. PubMed PMID: 25381483.
2. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;24(1):6-9. Epub 1996/07/01. doi: 10.1002/hep.510240102. PubMed PMID: 8707283.
3. Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M, et al. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2005;25(2):420-8. Epub 2005/03/23. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01087.x. PubMed PMID: 15780068.
4. Aoudjehane L, Pissiaia A, Jr., Scatton O, Podevin P, Massault PP, Chouzenoux S, et al. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2008;88(9):973-85. Epub 2008/07/16. doi: 10.1038/labinvest.2008.61. PubMed PMID: 18626468.
5. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40. Epub 2016/09/30. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824. PubMed PMID: 27678366; PubMed Central PMCID: PMC5016383.
6. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18. Epub 2005/02/04. doi: 10.1172/jci24282. PubMed PMID: 15690074; PubMed Central PMCID: PMC546435.
7. Asrani SK. Incorporation of Noninvasive Measures of Liver Fibrosis Into Clinical Practice: Diagnosis and Prognosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(12):2190-204. Epub 2015/08/01. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.030. PubMed PMID: 26226095.
8. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033-53. Epub 2014/08/30. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033. PubMed PMID: 25170193; PubMed Central PMCID: PMC4145747.
9. Xing ZZ, Huang LY, Wu CR, You H, Ma H, Jia JD. Activated rat hepatic stellate cells influence Th1/Th2 profile in vitro. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7165-71. Epub 2015/06/26. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7165. PubMed PMID: 26109802; PubMed Central PMCID: PMC4476877.
10. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1981;1(5):431-5. Epub 1981/09/01. doi: 10.1002/hep.1840010511. PubMed PMID: 7308988.
11. Okamoto H, Tokita H, Sakamoto M, Horikita M, Kojima M, Iizuka H, et al. Characterization of the genomic sequence of type V (or 3a) hepatitis C virus isolates and PCR primers for specific detection. *The Journal of general virology*. 1993;74 (Pt 11):2385-90. Epub 1993/11/01. doi: 10.1099/0022-1317-74-11-2385. PubMed PMID: 7504073.
12. Bedossa P, Dargure D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(6):1449-57. Epub 2003/12/04. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022. PubMed PMID: 14647056.
13. Yang JF, Lin CI, Huang JF, Dai CY, Lin WY, Ho CK, et al. Viral hepatitis infections in southern Taiwan: a multicenter community-based study. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2010;26(9):461-9. Epub 2010/09/15. doi: 10.1016/s1607-551x(10)70073-5. PubMed PMID: 20837342.
14. Kim J, Cheon IS, Won YJ, Na HJ, Kim YM, Choe J. IL-4 inhibits cell cycle progression of human

- umbilical vein endothelial cells by affecting p53, p21(Waf1), cyclin D1, and cyclin E expression. *Molecules and cells*. 2003;16(1):92-6. Epub 2003/09/25. PubMed PMID: 14503851.
15. Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzon E, Pandini G, Vigneri R, et al. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2880-9. Epub 2004/06/08. doi: 10.1210/jc.2003-031639. PubMed PMID: 15181072.
16. Dharancy S, Podevin P, Aoudjehane L, Batteux F, Rosenberg AR, Soubrane O, et al. Elevated interleukin-4 expression in severe recurrent hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):906-11. Epub 2007/04/27. doi: 10.1097/01.tp.0000258729.68871.be. PubMed PMID: 17460561.
17. Gallois C, Habib A, Tao J, Moulin S, Maclouf J, Mallat A, et al. Role of NF-kappaB in the antiproliferative effect of endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha in human hepatic stellate cells. Involvement of cyclooxygenase-2. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(36):23183-90. Epub 1998/08/29. doi: 10.1074/jbc.273.36.23183. PubMed PMID: 9722548.
18. Reiser M, Marousis CG, Nelson DR, Lauer G, González-Peralta RP, Davis GL, et al. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 1997;26(3):471-8. Epub 1997/03/01. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80409-6. PubMed PMID: 9075651.

Танилцаж нийтлэх санал өгсөн: АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Содгэрэл