

УДК: 116.36-004+616.36-002.2:577.175.14

Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С.

И.Л. Клярская, Е.И. Стилиди

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты В и С, фиброз печени, патогенез, цитокины, интерлейкины

Пристальное внимание многих ученых привлечено сегодня к проблемам хронических гепатитов в связи с их широкой распространенностью и развитием тяжелых осложнений в виде фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что требует безотлагательной и своевременной диагностики и мониторинга этих этапов развития для раннего вмешательства коррекции протокола лечения.

По данным ВОЗ, более 5% населения земного шара инфицировано вирусным гепатитом В и около 1% — вирусным гепатитом С. Сочетанная инфекция встречается у 3% населения Европы и обуславливает 5% случаев острых вирусных гепатитов [1,27]. Распространенность хронического вирусного гепатита В (ХГВ) широко варьирует от высокой (>8% в Африке, Азии и Восточно-Тихоокеанском регионе) и умеренной (2–7% в Южной и Восточной Европе) до низкой (<2% в Западной Европе, Северной Америке и Австралии) [29]. Ежегодная частота возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с ХГВ и развившимся циррозом составляет 2–5% [19]. Вирус гепатита С в индустриально развитых странах обуславливает развитие у 20% больных острого гепатита, у 70% - хронического гепатита, у 40% — цирроза печени в терминальной стадии, у 60% — гепатоцеллюлярной карциномы [15].

Актуальной проблемой для современной медицины является возможность оценки в динамике процессов фиброгенеза и факторов на них влияющих. За

последние несколько десятилетий накоплена значительная информация о фиброзе печени (ФП) и механизмах его прогрессирования. Данные обстоятельства отражают не только понимание сути молекулярных основ развития фиброза, но и дают возможность совершенствовать методы диагностики болезней печени. Достигнутый прогресс привел к ясному пониманию того, что цирроз печени (ЦП) обратим, и к реалистичным ожиданиям того, что эффективная антифибротическая терапия существенно изменит ведение пациентов с болезнями печени и обеспечит благоприятный прогноз даже уже при развившемся циррозе. В результате достигнутых успехов фиброз печени можно рассматривать как клиническую проблему, поддающуюся определенным диагностическим исследованиям и лечению.

ФП — результат длительного ее повреждения, сопровождаемого депозицией белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), итог прогрессирования хронических болезней печени. Нарушение печеночной архитектоники с формированием фиброзных септ, узлов регенерации приводит в конечном счете к ЦП и нарушению печеночной функции [А7].

В развитии ФП можно условно выделить 3 типа:

I — быстро прогрессирующий — менее 10 лет;

II — средний — 30–35 лет;

III — медленно прогрессирующий — более 35.

На ранних стадиях ФП практически никаких явных клинических проявлений этого патологического процесса не отмечается и лишь морфологическое исследование

биоптата позволяет обнаружить признаки начинающихся структурных изменений, выражающихся в чрезмерном накоплении ЭЦМ. Молекулярный состав измененной соединительной ткани при ЦП примерно одинаков независимо от этиологии процесса. Он считается результатом чрезмерного накопления ЭЦМ. Естественное развитие хронического повреждения печени — прогрессирование фиброза, в конечном итоге приводящее к циррозу и ГЦК. Гепатоциты являются мишенями для большинства повреждающих агентов, включающих вирусы гепатита, метаболиты алкоголя, токсичные желчные кислоты и др. [20,21]. Основными причинами ФП у лиц, проживающих в индустриально развитых странах, являются хронический гепатит С и В, хронический алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит [26]. Для всех хронических гепатитов обнаружены факторы, способствующие развитию фиброза печени, которые можно разделить на две группы: факторы активации и факторы прогрессирования ФП. В частности для хронического вирусного гепатита С такими факторами являются следующие [12]:

I. Факторы активации ФП
Наследственный ген гемохроматоза
Ангиотензиноген
Трансформирующий фактор роста β
Фактор некроза опухоли α
Аполипротеин Е
Моноцитарный хемоаттрактантный белок тип 1 и 2
II. Факторы прогрессирования ФП
Алкоголь

Коинфекция ВИЧ и ХГ В
Длительность болезни
Трансплантация печени
Сахарный диабет
Неэффективность противовирусной терапии

В настоящее время продолжается поиск сывороточных показателей активности фиброгенеза. Наиболее существенной причиной этого является то обстоятельство, что биопсия печени проводится только в специализированных лечебных учреждениях, требует специальной подготовки клинициста и патоморфолога. Кроме того, биопсия печени не лишена возможного развития осложнений и целого ряда противопоказаний и ограничений к ее проведению. Широко доступные для определения в клинической практике сывороточные аминотрансферазы не отражают тяжесть гистопатологических изменений в печени. Серологические методы диагностики вирусных гепатитов не определяют уровень и степень фиброгенеза. В настоящее время не существует специальных методов для точного определения промежуточных стадий фиброза, поэтому в последнее время все активнее дискутируется вопрос о возможности использования в этих целях исследований серологических маркеров фиброза [2]. Однако данные литературы о диагностических возможностях метода разнятся [3,17].

В процессе регуляции фиброгенеза огромную роль играют различные цитокины. Цитокины — низкомолекулярные белки, которые продуцируются и секретируются преимущественно активированными клетками иммунной системы и участвуют в развитии иммунных реакций по клеточному или гуморальному типу. Вырабатываясь транзиторно, они имеют короткий полупериод жизни и действуют в очень низких концентрациях, связываясь с высокоафинными рецепторами на поверхности клеточных мишеней [13]. Цитокины не обладают специфичностью в отношении антигенов и являются медиаторами межклеточных коммуникаций, регулируя силу и продолжительность иммунного ответа и воспалительного процесса, участвуя в гемопоэзе, в трансплантационном и противоопухолевом иммунитете, в индукции толерантности и во многих других жизненно важных процессах [11, 7]. Многочисленные исследования последних лет показали многообразие функций цитокинов [9].

Описано более 100 цитокинов, которые подразделяются на ряд семейств в зависимости от их клеточного происхождения (лимфокины, монокины), преимущественного пути развития эффекторных механизмов иммунного ответа (провоспалительные и противовоспалительные), от инициации хемотаксиса (хемотаксис), регуляции роста и дифференцировки клеток (колониестимулирующие и ростовые факторы) [5]. Цитокины представляют собой не разрозненные пептиды. Это целостная система,

основными компонентами которой являются клетки-продуценты, сам белок-цитокин, воспринимающий его рецептор, и клетка-мишень [11].

Цитокины характеризуются следующими общими свойствами:

- ✓ синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;
- ✓ проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10⁻¹¹ моль/л);
- ✓ служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью;
- ✓ действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков);
- ✓ образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием;
- ✓ обладают плейотропной (полифункциональной) активностью.

Классификация цитокинов может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины, осуществляя свои биологические функции. В зависимости от того, какие клетки иммунной системы преимущественно синтезируют тот или иной цитокин, различают интерлейкины, монокины и лимфокины. В настоящее время 37 интерлейкинов (ИЛ) имеют цифровые обозначения (ИЛ-1 - ИЛ-37), остальные цитокины буквенные: КСФ (колониестимулирующие факторы), ФНО (фактор некроза опухоли), интерфероны (ИФН) и т.д. Цитокины иммунной системы можно условно подразделить на 4 следующие группы:

Гемопоэтические факторы (КСФ-G, M-GM, ИЛ-3 и ИЛ-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания незрелых кровяных клеток.

Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (ИФН α , β , ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО- α , хемокины - ИЛ-8 и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты.

Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста (ТФР- β) и др.). Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов.

Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (ИФН- γ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.). Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров.

Продукция цитокинов в норме отсут-

ствует или минимальна. При активации клеток и появлении физиологических и патологических стимулов продукция этих аутокринных, паракринных и эндокринных молекул возрастает, тем самым регулируя клеточный ответ на внешние стимулы [16]. Цитокины (ЦК) имеют каскадный характер действия, что объясняется индукцией выработки одним цитокином другого, а также синергизмом (например, интерферон- γ (ИФН- γ) и ФНО- α) и антагонизмом (например, ИЛ-4 с ИФН- γ) во взаимодействии. Именно разбалансированность цитокиновой регуляции и нарушение равновесия альтернативных по биологической активности пулов молекул способствует развитию патологии [13].

Данные многих исследователей о патогенезе гепатитов и ФП свидетельствуют о том, что ее повреждение практически всегда сопровождается дисфункцией иммунной системы. Основой развития иммунокомплексных реакций являются нарушения цитокинового статуса, поскольку именно цитокины непосредственно участвуют в развитии воспаления, иммунного ответа и регенерации печени [8]. Гиперфункция иммунной системы, а именно нарушение регуляции выработки провоспалительных и противовоспалительных ЦК, определяет многие патологические процессы. Наибольшую роль в развитии заболеваний печени играют следующие провоспалительные ЦК: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8. Все провоспалительные ЦК являются взаимными индукторами: ИЛ-1 усиливает продукцию самого ИЛ-1, а также интерлейкинов 6, 8 и ФНО- α . Последний, в свою очередь, индуцирует синтез интерлейкинов 1, 6 и 8 [14]. В таблице 1 представлены основные цитокины, вовлеченные в процессы фиброгенеза печени.

Характер иммунного ответа на вирусную инфекцию зависит от доминирующего участия клонов *T-лимфоцитов-хелперов* (Th) субклассов 1 и 2, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов. Активация Th1, продуцирующих ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- α , ведет к стимуляции функций T-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который имеет решающее значение в защите от внутриклеточных микроорганизмов, включая вирусы. Th2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Нарушение баланса продукции цитокинов - соотношения количества Th1/Th2-клеток - имеет важное значение в иммунопатогенезе прогрессирования хронических гепатитов [4].

Цитокины участвуют в регуляции развития воспалительной реакции печеночной ткани, апоптоза и некроза клеток печени, развитии холестаза и фиброза, но, как это ни парадоксально, данные цитокины одновременно являются медиаторами регенерации поврежденной ткани.

ФНО- α играет ключевую роль в развитии болезней печени. Данные клинических исследований указывают на то, что

ФНО- α опосредует не только ранние стадии нарушения обмена в печени, но и переход к более развернутой стадии ФП. Активация ФНО- α и их рецепторов вызывает агрегацию рецепторов, что ведет к образованию различных адапторных белков, активирующих малоактивные киназы и протеазы, включая каспазы. Митохондрии являются также важной мишенью для инициированных ФНО- α сигналов, приводящих клетку к гибели. Последовательное освобождение из митохондрий активных форм кислорода, цитохромоксидазы и других факторов, индуцирующих апоптоз в конечном итоге способствует индуцируемому разрушению клетки [21].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), по-видимому, является ключевым в развитии фиброгенеза. Он стимулирует синтез белков ЭЦМ, ингибирует их деградацию. Стратегия, нацеленная на разрушение синтеза ТФР- β 1 и регуляторных путей, значительно уменьшает развитие ФП на экспериментальных моделях [16].

Вероятность возникновения и скорость прогрессирования тяжелых осложнений при хронических вирусных гепатитах колеблется в широких пределах и зависит не только от эффективности терапии, но и от иммунного статуса пациента, компенсаторных и регенерирующих функций печени. Иммунный статус обусловлен, в первую очередь, генетическими факторами, поэтому иммуногенетические аспекты определяют особенности развития и прогрессирования вирусного гепатита. Примечательно, что не вирусная форма, а особенности организма пациента определяют прогрессирование фиброза при инфицировании HCV. Вирусная нагрузка и генотип вируса не коррелируют с фиброзом, хотя эти факторы влияют на противовирусную терапию. С риском развития фиброза коррелирует уровень ТФР- β , ангиотензина. [31].

Было доказано, что ИЛ-8 ингибирует противовирусную активность ИФН- γ *in vitro*. Клиническое значение уровня ИЛ-8 при терапии ИФН- γ у пациентов с вирусным гепатитом С не изучено. U. Mihm исследовали влияние 1, 2, 3-го генотипов HCV и плазменного уровня интерлейкина-8 на эффективность противовирусной терапии ИФН- α . Обследовано 214 пациентов с хроническим

гепатитом С. По сравнению с группой контроля у них уровень ИЛ-8 был значительно выше ($P < 0,0001$). У пациентов, «отвечающих» на терапию, при генотипе 1 уровень ИЛ-8 на фоне приема ИФН- γ был ниже, по сравнению с таким пациентов, которые «не отвечали» на терапию. Повышенный уровень ИЛ-8, независимо от генотипа вируса, ассоциировался с циррозом. Таким образом, повышенная выработка ИЛ-8 при HCV может вносить вклад в ингибирование противовирусного действия ИФН- γ *in vivo*. Можно предположить, что полиморфизм гена ИЛ-8, связанный с уровнем синтеза этого ЦК, существенно влияет на эффективность применения ИФН- γ при хроническом гепатите вирусной этиологии [30]. В недавнем исследовании при изучении уровней цитокинов установлено достоверное повышение содержания ФНО- α и ИЛ-4 и недостоверное – уровня ИФН- γ в сыворотке крови больных ХГ С [4]. Повышенный уровень ФНО- α в условиях персистенции HCV, по-видимому, не обеспечивает противовирусную защиту, что, в свою очередь, может быть обусловлено секретацией растворимых рецепторов, связывающих ФНО- α [24].

Принятая в настоящее время концепция механизмов иммунного ответа также показывает, что секреция таких цитокинов, как ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-12, ведет к активации Т-хелперов 1-го типа (Th1-ответ), которые осуществляют противовирусное действие. С другой стороны, секреция ИЛ-10 обеспечивает Th2-ответ и стимуляцию гуморального звена иммунитета, что, возможно, играет определенную роль в регуляции апоптотических процессов [22]. Снижению активности Th1 типа и продуцируемых ими цитокинов может способствовать и достоверно высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови больных ХГ С. Совместно с ИЛ-10 он вызывает клональную гипоплазию Th1, угнетает их антигенспецифическую пролиферацию, стимулирует гуморальный иммунитет, повышает активность Th2 и синтез продуцируемых ими цитокинов. Усиление активности Th2 типа и повышенный синтез ИЛ-4 у больных ХГ С свидетельствует об активном участии последних в противовирусном иммунном ответе [4]. Вместе с тем их защитная эффективность в условиях со-

хранения HCV ограничена, что может быть связано с высокой мутационной изменчивостью вирусного генома, развитием иммунологической толерантности к HCV, «мимикрией» иммунных медиаторов и др. [6].

Среди факторов патогенеза ХГ С, влияющих на характер течения и прогноз заболевания в целом, пристальное внимание в последние годы уделяют изучению Th2-пути иммунного ответа и ИЛ-6 – провоспалительному цитокину [18]. Установлена, главным образом в эксперименте, роль ИЛ-6 в формировании фиброза в ткани печени; клинические работы этого направления немногочисленны и их результаты противоречивы [28]. У больных хроническим гепатитом С отмечается повышение содержания в сыворотке крови интерлейкина-6, степень которого коррелирует с уровнем криоглобулинемии, частотой и клинической тяжестью связанного с ней клинического симптомокомплекса, включая поражение почек, а также со стадией фиброза печени и темпом его прогрессирования в цирроз. На основании многофакторного дискриминантного анализа повышение содержания интерлейкина-6 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С является независимым фактором прогрессирования фиброза наряду с возрастом пациента и наличием у него поражения почек [10].

Возраст, уровень аспартатаминотрансферазы, уровень общего холестерина, инсулинорезистентность и употребление алкоголя являются независимыми предикторами прогрессирования фиброза. Индекс вероятности риска фиброза включает инсулинорезистентность при инфицированности вирусом гепатита С. Исследование резистентности к инсулину предлагают в качестве неинвазивного метода исследования у пациентов с мягким течением болезни, что позволит избежать биопсии [23, 25]. Стеатоз признан фактором, влияющим на прогрессирование фиброза при хроническом гепатите С, механизм которого до конца не изучен. Исследовали влияние стеатоза на апоптоз клеток печени и экспрессию ФНО- α , а также связь между степенью апоптоза и тяжестью заболевания

Табл. 1

Основные цитокины, принимающие участие в фиброгенезе печени [12].

Провоспалительные цитокины	
интерлейкин-1 (ФНО- α)	прототип провоспалительного цитокина, стимулирующий синтез белков острой фазы
интерферон γ	иммунорегуляторный цитокин, секретируемый Th1, индуктор ФНО- α
ИЛ-12	контролирует дифференцировку Т-клеток в Th1
ИЛ-18	Индуктирует ИФН- γ , один из ранних факторов иммунного ответа
Противовоспалительные цитокины	
растворимые рецепторы ФНО	блокаторы воспалительных процессов, регулируемых ФНО- α
гликопротеин 130	сигнальный цитокин для ИЛ-6, регулирует регенерацию печеночных клеток и синтез иммуноглобулинов

ИЛ-10	регулирует функцию В-клеток
ИЛ-4 и ИЛ-13	цитоклины, секретируемые Th2, регулирующие функцию В-клеток и супрессоры провоспалительных цитокинов
Фиброгенные цитокины	
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) основной фактор роста фибробластов (FGF-2, FGF-b) инсулиноподобные факторы роста (IGF)	Факторы влияющие на пролиферацию и на миграцию звездчатых клеток
TGF-β1 - трансформирующий фактор роста эндотелин 1 / тромбин / ангиотензин 2 / вазопрессин	Факторы влияющие на депозицию ЭЦМ
	Факторы, преимущественно стимулирующие контрактильность звездчатых клеток (помимо пролиферативного воздействия)
Противофиброзные цитокины	
фактор роста гепатоцитов (противоопухотворный цитокин, промотор печеночной регенерации) интерферон α	Противофиброзные цитокины

[23].

Прогрессирование фиброза при вирусном гепатите В коррелирует с генотипом HBV. Факторы риска фиброза не выявлены, но при снижении вирусной нагрузки происходит выраженное улучшение [1].

В заключении необходимо отметить, что в развитии хронических вирусных гепатитов обращает на себя внимание тот факт, что направленность патологического процесса определяется не только повышением или снижением уровня отдельных цитокинов. Именно определение соотношения цитокинов с различным биологическим спектром действия, то есть оценка степени разбалансировки цитокиновой системы, дает возможность прогнозировать характер течения и исход заболевания. Повышение выработки цитокинов (активация цитокиновой системы) свидетельствует об активности, прогрессировании патологического процесса, а дефицит их — об угнетении неспецифической защиты, что также негативно сказывается на течении основного заболевания. Это еще раз подтверждает справедливость объединения множества цитокинов с разнообразными свойствами в одну систему.

Более полное понимание роли цитокинов должно, без сомнения, увеличить их клиническое значение. Изучение цитокинового статуса в различных стадиях заболевания и под воздействием фармакотерапии актуально с позиции повышения качества диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, а также выработки патогенетических подходов к лечению и разработки новых препаратов с целенаправленной коррекцией клеточного цитокинового ответа.

Литература

1. Бондаренко А.А. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом В / Бондаренко А.А., Барамзина С.В. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колпроктол.— 2004.— № 4.— С. 54—59.
2. Гистологические и сывороточные маркеры фиброза у больных ХГС с выраженными фибротическими изменениями (F3—F4) после противовирусной терапии / Лопатина Т.В., Келли Е.П., Малышев Н.А. и др. // Тез. докл. IV Рос. науч.-практ. конф. «Hepatitis B, C, D —

проблемы диагностики, лечения и профилактики». — М., 2003. — С. 167—169.

3. Диагностическая роль выявления коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С для определения стадии фиброза печени / Ющук Н. Д., Знойко О. О., Сафинуллина Н.Х. и др. // Тер. арх.— 2005.— Т. 77, № 4.— С. 12—15.
4. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии хронического гепатита С / С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буеверов и др. // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2008.— № 2.— С. 28—31. (A21) (A27)
5. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Т. 3 / Под ред. А.В. Калнина, А.П. Хазанова.— М., 2002.— 363 с.
6. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / Пивакин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колпроктол.— 2000.— Т. 10, № 5.— С. 7—13.
7. Нейко С.М. Влияние цитокинов на переобращение хронического гепатита С / Нейко С.М., Вірстюк Н.Г. // Журн. АМН України.— 2001.— № 3.— С. 576—583.
8. Особенности иммунного ответа и цитокиновый статус при различных вариантах течения цирроза печени / Шапиро П.Я., Сех Ок Сун, Кворинг Б.Е. // Мед. иммунол.— 2002.— Т. 4, № 4—5.— С. 545—552.
9. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология.— 2002.— № 4.— С. 237—243.
10. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома Р450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С / Ю.В. Коротчаева, А.М. Самоходская, А.П. Сперанский, А.В. Козловская // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.— 2008.— № 2, том 18.— С. 42—47
11. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Гельцер Б.П., Маркелова Е.В., Просякова Е.В. // Тер. арх.— 2002.— № 11.— С. 94—98.
12. Сторожак Г.П. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.П. Сторожак Г.П., Певков А.Н. // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2009.— № 2.— С. 3—10.
13. Фрейдлин П.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология.— 2001.— № 5.— С. 4—7. (A60)
14. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Васильева Г.П., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. // Цитология.— 2001.— № 12.— С. 1101—1110.
15. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis Management and treatment of hepatitis C / Strader D., Wright T., Thomas D. et al. // Hepatology.— 2004.— Vol. 39.— P. 1147—1171.
16. Bataller R. Liver fibrosis / Bataller R., Brenner D. // J. Clin. Invest.— 2005.— Vol. 115.— P. 209—218. (A23).
17. Cales P. Marqueurs sanguins de fibrose hepatique // THS: Rev. addict.— 2003. Т. 5, N 20.— P. 1044—1047.

18. Effects of interferon and ribavirin combination therapy on CD4+ proliferation, lymphocyte activation, and Th1 and Th2 cytokine profiles in chronic hepatitis C / Marino R.T., Pinto R., Santos M.L. et al. // J. Viral Hepatol.— 2004.— Vol. 11.— P. 206—216.

19. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J. Hepatol.— 2009.— № 50(2)—P. 227—242.

20. Extracellular matrix and the liver, approach to gene therapy.— 1st ed / Okazaki I., Ninomiya Y., Friedman S. et al.— Orlando: Academic Press, 2003.— P. 15—36, 100—110, 155—169.

21. Friedman S. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275 (4).— P. 2247—2250. (A22)

22. Hepatitis viruses: live and let die / Herzer K., Sprinzl M.F., Galle P.R. // Liver Int.— 2007.— Vol. 27.— P. 293—301.

23. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis / Perlemuter G., Sabile A., Letturon P. et al. // FASEB J.— 2002.— Vol. 16.— P. 185—194.

24. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection pre and posttreatment with interferon alpha / Cacciarelli T., Martinez O., Gish P. et al. // Hepatology.— 1996.— Vol. 24, № 1.— P. 6—9.

25. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index / Sud A., Hui J.M., Farrell G.C. et al. // Hepatology.— 2004.— Vol. 39.— P. 1239—1247.

26. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins / Nunez O., Fernandez-Martinez A., Majano P. // Gut.— 2004.— Vol. 53.— P. 1665—1672.

27. Interleukin-1beta gene polymorphism associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection / Hirankarn N., Kimkong I., Kummee P. // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, N 5.— P. 776—779.

28. Lapinski T.W. The levels of cytokines in HCV patients // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 2001.— Vol. 49.— P. 311—316.

29. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J. Viral. Hepat.— 2004.— № 11(2)—P. 97—107.

30. Mihm U. Association of serum interleukin-8 with virologic response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatology.— 2004.— Vol. 40, N 5.— P. 1715—1723.

31. Natural history of liver fibrosis progression in patient with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CUMVIR and dosirin / Poyrand T., Bedosso P., Opolon P. et al. // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 825—832.

Роль різних цитокінів в фіброгенезі печінки при хронічних вірусних гепатитах В і С.

І.Л. Кляритська, О.І. Стіліді

Стаття присвячена актуальній проблемі сучасної гастроентерології - хронічним вірусним гепатитам В і С. Особлива увага надана деяким патогенетичним механізмам даних захворювань, включаючи вплив деяких цитокінів на розвиток фіброзу печінки.

The role of various cytokines in the liver fibrogenesis in chronic viral hepatitis B and C.

I.L. Klyaritskaya, E.I. Stilidi

The article is devoted to the issue of the day of modern to the gastroenterology- chronic viral hepatitis B and C. The special attention is spared to some pathogenetic mechanisms of these diseases, including the effect of some cytokines on the development of liver fibrosis.