DOI: 10.31082/1728-452X-2018-12-22-27

УДК 616.36-004.1-002.2

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Н.К. ИБРАЕВА, Г.Б. АБДИЛОВА, А.Д. ТАРТЫПКЫЗЫ, А.Д. БАЙЧАЛОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ

АО "Национальный Научный центр хирургии" им. А.Н. Сызганова МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Ильясова Б.С.

Вирусный гепатит D считается самой тяжелой формой вирусного гепатита. Только 25% пациентов отвечают на терапию. Хроническая HDV-инфекция приводит к более тяжелому заболеванию печени, чем хроническая HBV-моноинфекция, и ассоциируется с быстрым развитием фиброза и увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также ранней декомпенсацией уже имеющегося цирроза печени.

Цель исследования. Определить роль различных сигнальных молекул фиброгенеза в прогрессировании хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом.

Материал и методы. Обследовано 105 пациентов с хроническим вирусным гепатитом дельта. Всем испытуемым были исследованы уровни ИЛ-12, фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-17, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета-1 в сыворотке методом ИФА (IBL (Германия)).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования уровня показали достоверное повышение ФНО-альфа, интерлейкина-10 в зависимости от стадии фиброза. Уровни ИЛ17, ИЛ12/23 и TGFβ1 оказались повышенными у пациентов со стадией фиброза F3-F4 в сравнении с пациентами со стадиями фиброза печени F0-F2. Обнаружена положительная статистически значимая связь уровня ФНОα и уровня интерлейкина-10 со стадией фиброза, с уровнем АЛТ, АСТ и отрицательная со значениями креатинина, мочевины, тромбоцитов и лейкоцитов.

Выводы. Прогрессирование гепатита D ассоциируется с увеличением активности противовоспалительных цитокинов и провоспалительных цитокинов на различных стадиях фиброза и вовлеченностью аутоиммунного компонента при хронической HDV-инфекции.

Ключевые слова: гепатит дельта, цирроз печени, цитокины, ФНО-альфа, интерлейкина-10, интерлейкин-7, TGFβ1.

Для цитирования: Ильясова Б.С., Ибраева Н.К., Абдилова Г.Б., Тартыпкызы А.Д., Байчалова А.Д., Баймаханов Б.Б. Цитокиновый статус пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом на различных стадиях фиброза // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 22-27.

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

ФИБРОЦИАНЫҢ БАСҚА КЕЗЕҢДЕРІНДЕГІ ДЕЛТА АГЕНТТІГІ ХРОНИКАЛЫҚ ВИРАЛ ГЕПАТИТІ Б ЕРІКТІЛІГІНІҢ СТОКИНАЛЫҚ СТАТУСЫ

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Н.К. ИБРАЕВА, Г.Б. АБДИЛОВА, А.Д. ТАРТЫПКЫЗЫ, А.Д. БАЙЧАЛОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ

ҚР ДСМ А.Н. Сызганов атындағы "Ұлттық ғылыми хирургия орталығы" АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Вирусы гепатит D – вирустық гепатиттің ең ауыр түрі. Пациенттердің тек 25% терапияға жауап береді. Созылмалы HDV – инфекция созылмалы HBV моно-инфекциясынан гөрі ауыр бауыр ауруларына алып келеді және фиброздың жылдам дамуы мен және гепатоцеллюлярлық карцинома даму қаупінің өсуімен, сондай-ақ бұрыннан бар бауыр циррозының декомпенсациялануымен байланысты

Зерттеудің мақсаты. Созылмалы вирустық гепатит В препаратында гипергенездің әртүрлі сигнализациялық молекулаларының рөлін анықтау.

Материал және әдістері. Созылмалы дельта гепатитімен ауыратын 105 науқас зерттелді. ELISA (IBL (Германия)) арқылы сарысудағы бета-1 коэффициентінің өзгеру факторы IL-12, ісік некрозының факторы альфа, IL-17, IL-10,

Нәтижелері және талқылауы. Зерттеудің нәтижелері фиброздың сатысына байланысты TNF-альфа, интерлейкин-10-нің айтарлықтай өсуін көрсетті. F0-F2 бауырының фиброзы сатылары мен салыстырғанда F3-F4 фиброзы сатысы бар науқастарда IL17, IL12 / 23 және TGFβ1 деңгейлері көтерілді. Фиброз сатысы бар TNFα және Intreleukin-10 деңгейлерінің оң, ALT, AST және креатинин, несепнәр, тромбоциттер және лейкоциттер санының жағымсыз статистикалық маңызды байланыстары табылды.

Қорытынды. D гепатитінің прогрессиясы фиброздың әртүрлі кезеңдерінде қабынуға қарсы цитокиндердің және қабынуға қарсы цитокиндердің белсенділігінің өсуімен және созылмалы HDV инфекциясындағы аутоиммунды компоненттің тартылуы мен байланысты.

Негізгі сөздер: гепатит дельта, цирроз, цитокиндер, TNF-альфа, интерлейкин-10, интерлейкин 17, TGFβ1.

Контакты: Ильясова Бибигуль Сапарбековна, канд. мед. наук, ассоциированный профессор, главный научный сотрудник, гепатолог отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени АО «Национальный Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62, индекс 050000. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Contacts: Bibigul S Ilyasova, Candidate of Medical Sciences, Associated Professor, Chief Research Scientist, Hepatologist of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplant of A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty c., Zheltoksan str. 62, index 050000. E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Поступила 04.12.2018

SUMMARY

THE CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B WITH THE DELTA AGENT ON VARIOUS STAGES OF FIBROSIS

BS ILYASSOVA, NK IBRAYEVA, GB ABIDILOVA, AD TARTYPKYZY, AD BAYCHALOVA, BB BAIMAKHANOV

Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Viral hepatitis D is considered the most severe form of viral hepatitis. Only 25% of patients respond to therapy. Chronic HDV infection leads to a more severe liver disease than chronic HBV-monoinfection and is associated with rapid development of fibrosis and an increased risk of hepatocellular carcinoma, as well as early decompensation of an already existing liver cirrhosis

The aim of this study. To determine the role of various signaling fibrogenesis molecules in the progression of chronic viral hepatitis B with a delta agent.

Material and methods. 105 patients with chronic viral hepatitis delta were examined. All subjects underwent IL-12 levels, tumor necrosis factor alpha, IL-17, IL-10, transforming growth factor beta-1 in serum by ELISA (IBL (Germany)).

Results and discussions. The results of the level study showed a significant increase in TNF-alpha, interleukin-10, depending on the stage of fibrosis. Levels of IL17, IL12 / 23, and TGFβ1 were elevated in patients with F3-F4 fibrosis in comparison with patients with fibrous stage F0-F2. Positive statistically significant association of the level of TNF-α and the level of interleukin-10 with the fibrosis stage, with the level of ALT, AST and negative with values of creatinine, urea, platelets and leukocytes was found.

Conclusion. The progression of hepatitis D is associated with an increase in the activity of anti-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines at various stages of fibrosis and the involvement of the autoimmune component in chronic HDV infection.

Keywords: hepatitis delta, cirrhosis, cytokines, TNF-alpha, interleukin-10, interleukin-7, TGFβ1.

For reference: Ilyassova BS, Ibrayeva NK, Abidilova GB, Tartykzy AD, Baychalova AD, Baimakhanov BB. The cytokine status in patients with chronic viral hepatitis B with the delta agent on various stages of fibrosis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198):22-27 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-22-27

В 1977 году Марио Ризетто с соавт. [1] описали новый антиген в ядре гепатоцита, выделенного у пациента, инфицированного вирусом гепатита В. Такие антитела против дельта-антигена были обнаружены затем у пациентов с более тяжелым течением HBV-инфекции [2]. Вирусный гепатит Д считается самой тяжелой формой вирусного гепатита. Варианты лечения гепатита дельта ограничены, и только 25% пациентов отвечают на терапию пегилированным интерфероном. Хроническая HDV-инфекция приводит к более тяжелому заболеванию печени, чем хроническая HBV-моноинфекция, и ассоциируется с быстрым развитием фиброза и увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также ранней декомпенсацией уже имеющегося цирроза печени [2]. При наслоении дельта-инфекции, как известно, цирроз развивается на 10 лет раньше, чем при моноинфекции HBV [3].

В гомеостазе макроорганизма печень проявляет не только различные метаболические функции, но и служит в качестве центрального «иммунологического» органа [4, 5]. Во время хронического повреждения печени адаптивные иммунные клетки играют решающую роль в патогенезе воспаления печени; особенно Т-лимфоциты играют важную роль в противовирусной защите [6]. Активность Т-лимфоцитов в значительной степени зависит от дифференциации наивных Т-клеток в Т-хелперы 1 типа (Th1), Th2, Th9, Th17 и Th22 и эффекторные Т-клетки различных субпопуляций посредством выделения цитокинов и других ко-факторов.

Взаимодействия положительных и отрицательных стимулов, а также положительных и отрицательных регуляторных перекрестов сложны и часто включают множественные цитокины [7].

Было установлено, что несколько провоспалительных цитокинов, таких как цитокины Th1 (Т хелперы 1 типа) – профиля (включая IL-2 и IFN-гамма) и TNF-альфа участвуют в процессе вирусного клиренса и иммунного ответа хозяина на вирус гепатита В (HBV). IL-12 может быть важным у тех пациентов, у которых вирус HDV реплицируется, представленный положительной группой HDV. Показана положительная корреляция при HDV-инфекции IL-12 и IL-2, поляризация стандартного ответа клеток Th1 настоятельно предлагается пациентам, завершившим лечение [8]. Даже при отсутствии вирусологического ответа при HDV-инфекции установлено участие периферических клеток в инфекции HBV [9]. Человеческий лейкоцитарный антиген класса II, ограниченный CD4 + Т-клетками, ответствен за распознавание бесчисленных вирусных антигенов [10]. ИЛ-2 является потенциальным биомаркером хорошего прогноза для пациента.

И наоборот, Th2-цитокин IL-10 служит мощным ингибитором эффекторных клеток Th1 при HBV-инфекции. Интерлейкин-18 (IL-18), впервые описанный как фактор, индуцирующий интерферон (IFN)-гамма, является одним из членов суперсемейства IL-1 цитокинов [11, 12]. IL-18 модулирует ответ Th1 вместе с IL-12 для получения IFN-гамма [13]. Было показано, что IL-18 также может

влиять на ответ Th2 в синергии с другими Th2-стимулирующими факторами [14]. Таким образом, IL-18 способен увеличивать активность как Т-клеток типа Th1, так и Th2-типа CD4 + в зависимости от его цитокиновой среды [15]. CD4 + Т-клетки могут вносить непосредственный вклад в патогенез болезни и ингибировать репликацию вируса при HBV-инфекции [16]. Цитотоксические Т-лимфоциты могут непосредственно распознавать и убивать инфицированные гепатоциты [16].

Трансформирующий фактор роста бета1 (TGFβ1) является многофункциональным цитокином. Существуют три основных направления его активности: I. TGFβ1 регулирует клеточную пролиферацию, рост, дифференцировку и движение клеток. II. TGFβ1 обладает иммуномодулирующими эффектами. III. TGFβ1 обладает профибротическими эффектами. Действие TGFβ1 может быть локальным и системным. TGF-β1 является потенциально профибротическим цитокином, вовлеченным в формирование фиброза печени. Проведено исследование трансформирующего фактора роста и уровней цитокинов у пациентов с вирусным В с дельта-агентом.

Цель исследования – определить роль различных сигнальных молекул фиброгенеза в прогрессировании хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано всего 105 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом и циррозом печени в исходе вирусного гепатита В.

Всем испытуемым были проведены общеклиническое исследование, анализ крови, исследованы концентрации ИЛ-12, фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-17, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста бета-1 в сыворотке методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства IBL (Германия).

Был проведен сравнительный анализ результатов исследования уровня цитокинов в сыворотке пациентов в зависимости от стадии фиброза

При статистической обработке результатов применялись Н-критерий Крускала-Уолиса для сравнения в нескольких группах, U-критерий Манна-Уитни для сравнения 2-х групп, корреляционный анализ по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Был проведен сравнительный анализ результатов исследования уровня цитокинов в сыворотке пациентов в зависимости от стадии фиброза.

Результаты клинико-лабораторного исследования показали достоверное повышение билирубина в зависимости от стадии фиброза печени ($P=0,004$), а также достоверное понижение тромбоцитов ($P=0,0001$), достоверное повышение АЛТ ($P=0,40$), АСТ ($P=0,004$).

Результаты исследования уровня сигнальных молекул фиброгенеза показали достоверное повышение ФНО-альфа ($P=0,009$), интерлейкина-10 ($P=0,002$) в зависимости от стадии фиброза (табл. 2, рис. 1).

Уровни ИЛ-17, ИЛ-12/23 и TGFβ1 также оказались повышенным у пациентов со стадией фиброза F3-F4 в

Таблица 1 - Клинико-лабораторные показатели пациентов в зависимости от стадии фиброза

	Возраст, годы	ALT	AST	Билирубин, мкмоль/мл	Тромбоциты, $\times 10^3$ /мкл	Лейкоциты, $\times 10^3$ /мкл
F0, N=14	41,5 $\pm$ 11,364	18,0420 $\pm$ 21,44	12,06 $\pm$ 14,08	13,63 $\pm$ 5,0	174,29 $\pm$ 81,3	38,94 $\pm$ 14,5
F1, N=9	42,89 $\pm$ 10,64	16,04 $\pm$ 25,79	13,56 $\pm$ 19	12,43 $\pm$ 2,8	160,40 $\pm$ 62,74	4,43 $\pm$ 1,37
F2, N=21	41,69 $\pm$ 13,67	44,31 $\pm$ 62,32	41,65 $\pm$ 19,9	14,76 $\pm$ 6,92	173,24 $\pm$ 58,36	4,85 $\pm$ 1,59
F3, N=27	43,60 $\pm$ 11,50	28,85 $\pm$ 28,11	56,31 $\pm$ 13,9	17,85 $\pm$ 8,91	56,08 $\pm$ 33,85	21,96$\pm$14,35
F4, N=32	43,94 $\pm$ 14,11	52,64 $\pm$ 52,29	54,74 $\pm$ 47,35	32,48 $\pm$ 14,9	45,59 $\pm$ 52,5	8,57 $\pm$ 4,9
p*	0,932	0,040	0,004	0,004	0,0001	0,001

Таблица 2 - Уровни цитокинов в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В+D на различных стадиях фиброза

	ФНО α , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-17, пг/мл	ИЛ-12/ИЛ-23, пг/мл	TGFβ, нг/мл
F0, N=14	32,95 $\pm$ 17,65	4,44 $\pm$ 3,13	21,83 $\pm$ 10,81	1486,58 $\pm$ 706,93	791,74 $\pm$ 893,03
F1, N=9	29,07 $\pm$ 16,34	3,64 $\pm$ 2,95	21,43 $\pm$ 6,71	1666,67 $\pm$ 476,97	546,11 $\pm$ 813,560
F2, N=21	35,17 $\pm$ 17,27	5,59 $\pm$ 3,99	23,83 $\pm$ 13,74	1742,38 $\pm$ 597,61	873,05 $\pm$ 806,91
F3, N=27	38,96 $\pm$ 13,88	7,84 $\pm$ 5,50	17,72 $\pm$ 7,21	1787,48 $\pm$ 577,53	1061,72 $\pm$ 782,84
F4, N=32	47,59 $\pm$ 21,42	12,75 $\pm$ 11,63	26,18 $\pm$ 45,36	1687,24 $\pm$ 682,81	1149,94 $\pm$ 733,65
p	0,009	0,002	0,160	0,278	0,315

Рисунок 1 – Уровни цитокинов в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В+D на различных стадиях фиброза

Рисунок 2 – Уровни цитокинов и профибротических факторов в крови у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В+D на различных стадиях фиброза

сравнении с пациентами со стадиями фиброза печени F0-F2, однако достоверности изменений нет (табл. 2, рис. 1, 2).

Корреляционный анализ показал положительную статистически значимую связь уровня ФНОα и уровня интерлейкина-10 со стадией фиброза ($r=0,341$, $P<0,0001$ и $r=0,375$, $P<0,0001$, соответственно). Значение ФНОα имеет положительную статистически значимую корреляционную связь с уровнем АЛТ ($r=0,358$, $P<0,0001$), АСТ ($r=0,452$, $P<0,0001$) в крови и отрицательную со значениями креатинина ($r=-0,396$, $P=0,002$), мочевины ($r=-0,280$, $P=0,019$), тромбоцитов ($r=-0,290$, $P=0,005$) и лейкоцитов ($r=-0,342$, $P=0,001$).

Активность интерлейкина-10 в крови пациентов имеет положительную статистически значимую корреляционную

связь с уровнем АЛТ ($r=0,256$, $P=0,004$), АСТ ($r=0,380$, $P<0,0001$), билирубина в крови ($r=0,194$, $P=0,037$) и отрицательную со значениями альбумина ($r=-0,586$, $P=0,005$), креатинина ($r=-0,389$, $P=0,003$), мочевины ($r=-0,267$, $P=0,026$), тромбоцитов ($r=-0,379$, $P<0,0001$) и лейкоцитов ($r=-0,382$, $P<0,0001$).

Значение ИЛ-17 имеет отрицательную статистически значимую связь со значениями АЛТ и АСТ ($r=-0,209$, $P=0,021$ и $r=-0,249$, $P=0,006$).

Уровень TGFβ1 в крови пациентов имеет положительную статистически значимую связь с показателями АЛТ ($r=0,221$, $P=0,014$), АСТ ($r=0,263$, $P=0,004$), альбумином ($r=0,600$, $P=0,004$), общим белком плазмы ($r=0,296$, $P=0,027$), уровнями ФНОα ($r=0,897$, $P<0,0001$), ИЛ-10

($r=0,656$, $P<0,0001$) и отрицательную с уровнем ИЛ-17 ($r=-0,677$, $P<0,0001$) и креатинином ($r=-0,354$, $P=0,014$).

Патогенез вирусного гепатита дельта до конца не известен [3]. Показано, что гепатит D во многом иммуно-опосредованный процесс. Вирус гепатита дельта способен подавлять сигналинг интерферона- α , вызывать резкий подъем аспаратаминотрансферазы и вызывать выработку так называемых перфорин-экспрессирующих лимфоидных клеток, включая CD4+, которые встречаются достоверно чаще, чем при моноинфекциях HBV и HCV. Данная субпопуляция лимфоцитов способна к выработке протеина IP10, ИНФ γ , ИЛ-2 и небольшой уровень ИЛ-10 [6].

Однако существуют исследования, которые указывают на то, что в развитии HDV-инфекции имеет значение также цитопатическое действие. Ключевыми сигнальными молекулами прогрессирования цирроза и некрозо-воспалительных изменений печени и канцерогенеза являются провоспалительные цитокины (ИЛ-18, ИЛ-10, ИЛ-4), трансформирующие факторы роста и другие [5]. Известно, что Т-хелперы (Th) играют важную роль в иммуномодуляции. Синтез и уровень провоспалительных цитокинов связаны с активацией Т-хелперов (Th) определенного профиля: Th-1, Th-2 или Th-17 типа, которые определяют соответствующий цитокиновый статус и тип иммунного ответа, а также с полиморфизмами генов цитокинов. Основные цитокины, включая интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-гамма (IFN- γ), секретируются клетками Th1. Th1 цитокины связаны с клеточно-опосредованным иммунитетом для борьбы с внутриклеточными патогенами, такими как вирусы, и участвуют в пролиферации и активации цитотоксических Т-лимфоцитов и активации натуральных киллерных клеток. Основными лимфокинами, секретируемыми клетками Th2, являются интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10). Th2 цитокины необходимы для опосредованного антителом иммунитета посредством пролиферации и активации В-лимфоцитов. Цитокины из Th1-клеток ингибируют Th2-клетки и наоборот. Дисбаланс Th1 и Th2 нарушает баланс между опосредованный клеткой и иммуноопосредованным иммунитетом, что может быть ключевым фактором клинических исходов хронических HBV- и HDV- инфекций. Кроме того, исследования показали, что различные результаты пациентов с инфекциями HBV и HCV связаны с различными уровнями присутствующих цитокинов Th1 и Th2.

IL-12 и IL-23 представляют собой цитокины, имеющие особое значение: они имеют общую субъединицу IL12p40 и являются ключевыми факторами для развития клеток Т-хелперной клетки типа 1 (Th1) и типа 17 (Th17) соответственно (Langrish et al., 2004). Оба цитокина являются клиническими мишенями для лечения аутоиммунного заболевания (Abrahamand Cho, 2009; Gately et al., 1998). Многие исследователи показали корреляцию между уровнем иммунитета хозяина и соответствующими полиморфизмами генов, особенно однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в области промотора, которые регулируют экспрессию гена.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Повышение ФНО-альфа ($P=0,009$), интерлейкина-10 ($P=0,002$) в зависимости от стадии фиброза свидетель-

ствует, с одной стороны, об активности провоспалительного ответа при прогрессировании гепатита D, с другой стороны – об одновременном увеличении активности противовоспалительных цитокинов. Наличие корреляционной связи TGF β 1 – профибротического фактора с уровнем ИЛ-10 подтверждает роль данного противовоспалительного цитокина в прогрессировании фиброза печени при HDV-инфекции. Отрицательная корреляционная связь уровня ИЛ-17 с TGF β 1 позволяет сделать выводы о вовлеченности аутоиммунного компонента В при хронической HDV-инфекции.

Прогрессирование фиброза при вирусном гепатите В с дельта-агентом ассоциируется с активностью уровня ФНО α и уровня интерлейкина-10, которые в свою очередь имеют отрицательную связь с интерлейкином-17 и положительную связь с TGF β 1. Повышение уровня ИЛ12/23 у всех пациентов с гепатитом D и наличие отрицательной корреляции ИЛ-17 с TGF β 1 свидетельствуют о запуске аутоиммунного воспаления на начальных стадиях фиброза при HDV-инфекции и снижении его активности по мере прогрессирования фиброза в цирроз, а также снижении активности CD4 и возможно вследствие снижения количества CD4 вследствие цитопатогенного действия вируса, прогрессирования гиперспленизма.

Как известно, дисрегуляция продукции цитокинов Th17-профиля связана с дисрегуляцией сигналинга Толл-лайке рецепторов (TLRsignalling) [16, 17]. Toll-Like рецепторы распознают молекулы, которые организуют воспалительные и иммунные ответы на патогены (TLRs) [18].

Роль аутоиммунного воспаления, иммунной системы хозяина в прогрессировании изучается. В настоящее время идентифицированы различные аутоантитела, которые были обнаружены у инфицированных пациентов, среди которых определяются микросомальные антитела типа 3 печени, направленные против уридиндифосфатаглюкоронилтрансферазы [19]. Нарушение метаболизма таким образом может способствовать гепатоцеллюлярному раку. Действительно, Nanahan, et al. [20] уже обозначили аналогичные некоторые изменения в клеточном метаболизме как признаки рака.

Дальнейшее исследование полиморфизма генов ИЛ-10, TGF β 1 и ИЛ17 позволит расширить представление о факторах прогрессирования HDV-инфекции в цирроз и первичный рак печени.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rizzetto M. et al. Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection // *Lancet*. – 1979. – Vol. 2. – P. 986–990
- 2 Heiner Wedemeyer, Michael P. Manns. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2010. – Vol. 7. – P. 31–40
- 3 Tacke F., Luedde T., Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2009. – Vol. 36(1). – P. 4–12
- 4 Kowalewska P.M., Patrick A.L., Fox-Robichaud A.E. Innate immunity of the liver microcirculation // *Cell Tissue Res*. – 2011. – Vol. 343(1). – P. 85–96
- 5 Rehermann B., Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection // *Nat Rev Immunol*. – 2005. – Vol. 5(3)
- 6 Garabedian L., Struyf S., Opdenakker G., Sozzani S., Van Damme J., Laureys G. Langerhans cell histiocytosis: a cytokine/chemokine-mediated disorder? // *Eur Cytokine Netw*. – 2011. – Vol. 22(3). – P. 148–153
- 7 Grabowski J., Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges // *Dig Dis*. – 2010. – Vol. 28(1). – P. 133–138
- 8 Freitas N., Cunha C., Menne S., Gudima S.O. Envelope proteins derived from naturally integrated hepatitis B virus DNA support assembly and release of infectious hepatitis delta virus particles // *J Virol*. – 2014. – Vol. 88(10). – P. 5742–5754
- 9 Katja Giersch, Lena Allweiss, Tassilo Volz, Martina Helbig, Jeanette Bierwolf, Ansgar W. Lohse, Joerg M. Pollok, Joerg Petersen, Maura Dandri, Marc Lütgehetmann, Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63(2). – P. 346
- 10 Dulce Alfaiate, Paul Dény, David Durantel, Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options // *Antiviral Research*. – 2015. – Vol. 122
- 11 Amina A. Negash, Michael Gale, Hepatitis regulation by the inflammasomesignaling pathway // *Immunological Reviews*. – 2015. – Vol. 265. – P. 1–143
- 12 Karatayli S.C., Ulger Z.E., Ergul A.A., Keskin O., Karatayli E., Albayrak R., Ozkan M., Idilman R., Yalcin K., Bozkaya H., Uzunalimoğlu O., Yurdaydin C., Bozdayi A.M. Tumour necrosis factor- α , interleukin-10, interferon- γ and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis delta // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2014. – Vol. 21. – P. 4–297
- 13 Krieg A.M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation // *Nat Rev Drug Discov*. – 2006. – Vol. 5(6). – P. 471–484
- 14 Vollmer J. Progress in drug development of immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotide ligands for TLR9 // *Expert Opin Biol Ther*. – 2005. – Vol. 5(5). – P. 673–682
- 15 Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // *Cell*. – 2010. – Vol. 140(6). – P. 805–820
- 16 Philipp T., Durazzo M., Trautwein C., Alex B., Straub P., Lamb J.G., Johnson E.F., Tukey R.H., Manns M.P. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 578–581
- 17 Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. – 2011. – Vol. 144. – P. 646–674

REFERENCES

- 1 Rizzetto M, et al. Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. *Lancet*. 1979;2:986–90
- 2 Heiner Wedemeyer, Michael P. Manns. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7:31–40
- 3 Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(1):4–12
- 4 Kowalewska PM, Patrick AL, Fox-Robichaud AE. Innate immunity of the liver microcirculation. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):85–96
- 5 Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3)
- 6 Garabedian L, Struyf S, Opdenakker G, Sozzani S, Van Damme J, Laureys G. Langerhans cell histiocytosis: a cytokine/chemokine-mediated disorder? *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(3):148–53
- 7 Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis*. 2010;28(1):133–8
- 8 Freitas N, Cunha C, Menne S, Gudima SO. Envelope proteins derived from naturally integrated hepatitis B virus DNA support assembly and release of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol*. 2014;88(10):5742–54
- 9 Katja Giersch, Lena Allweiss, Tassilo Volz, Martina Helbig, Jeanette Bierwolf, Ansgar W. Lohse, Joerg M. Pollok, Joerg Petersen, Maura Dandri, Marc Lütgehetmann, Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection. *Journal of Hepatology*. 2015;63(2):346
- 10 Dulce Alfaiate, Paul Dény, David Durantel, Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Research*. 2015;122
- 11 Amina A. Negash, Michael Gale, Hepatitis regulation by the inflammasomesignaling pathway. *Immunological Reviews*. 2015;265:1–143
- 12 Karatayli SC, Ulger ZE, Ergul AA, Keskin O, Karatayli E, Albayrak R, Ozkan M, Idilman R, Yalcin K, Bozkaya H, Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Bozdayi AM. Tumour necrosis factor- α , interleukin-10, interferon- γ and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis delta. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21:4–297
- 13 Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(6):471–84
- 14 Vollmer J. Progress in drug development of immunostimulatory CpG oligodeoxynucleotide ligands for TLR9. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5(5):673–82
- 15 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–20
- 16 Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, Alex B, Straub P, Lamb JG, Johnson EF, Tukey RH, Manns MP. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet*. 1994;344:578–81
- 17 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646–74