

вторую волну агрегации, в т. ч. среди больных со сниженными показателями степени и скорости агрегации. Важно отметить, что у больных с наличием единичных петехий агрегация тромбоцитов была снижена до 24% и отсутствовала вторая волна на агрегатограмме.

Одним из маркеров повреждения сосудистой стенки является фактор Виллебранда. Он обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [18]. У всех наблюдаемых больных было отмечено статистически значимое увеличение активности фактора Виллебранда до $157,8 \pm 7,58\%$, что указывает на сохраняющееся воспаление и повреждение сосудистой стенки у пациентов с корью. При этом минимальные значения у больных превышали средние цифры у пациентов контрольной группы более чем в 1,5 раза.

Тест на D-димеры является определяющим исследованием при подозрении на тромботические нарушения. Повышение концентрации D-димеров выше средних значений контроля в данном исследовании регистрировали в 75% случаев, при этом в 35% случаев значения были выше 1000 нг/мл и только у 2 больных достигали 890 нг/мл (см. табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что развитие инфекционного процесса в организме больных корью сопровождается выраженными нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в виде значительно-

го повреждения сосудистой стенки, что, в свою очередь, на первых этапах сопровождается повышенным потреблением тромбоцитов для восстановления эндотелия, т. к. они содержат фактор роста эндотелия сосудов и тем самым являются единственными форменными элементами крови, которые осуществляют регенеративные процессы в поврежденной сосудистой стенке. Нельзя исключить также и факт изоляции вируса кори тромбоцитами как первичным барьером на пути внедрения возбудителя. Эти процессы требуют повышенного расхода кровяных пластинок, поэтому к моменту появления высыпаний возникает дефицит кровяных пластинок, проявляющийся тромбоцитопенией, но при этом они сохраняют функциональную активность с умеренным повышением. Однако выявление гипоагрегации тромбоцитов в некоторых случаях дает основание рассматривать истощение тромбоцитарного ростка, что может влиять на развитие геморрагического синдрома у этих больных.

Таким образом, в настоящее время у больных корью наблюдаются нарушения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, и они могут носить определяющий характер для тяжести течения и исходов болезни. Поэтому для определения критериев риска возникновения осложнений со стороны гемостаза, а также для прогноза заболевания необходимо продолжить дальнейшее, более детальное изучение динамики всех звеньев гемостаза у больных корью.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С

Е.П. Патлусов^{1,2}, д.м.н. Ж.Б. Понежева³, И.В. Маннанова³

¹ФГКУЗ «5 ВКГ войск национальной гвардии» Российской Федерации, Екатеринбург

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С.

Материал и методы: под наблюдением находились 250 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на обследование и лечение, отсутствие противовирусной терапии в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания, заболевания печени, беременность, микст-гепатиты и коинфекция, отказ от проведения исследования и лечения. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. Наряду со стандартной панелью иммунного статуса определяли уровни циркулирующих лимфоцитов, проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию, пункционную биопсию печени с определением степени стеатоза печени. Степень жировой дистрофии печени оценивали по шкале CRN (2005 г.), по процентному содержанию жировой ткани в гепатоцитах.

Результаты исследования: по данным пункционной биопсии неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 55,4% больных с регистрацией стеатоза печени различной степени. У 16,7% больных ХГС сочетается с метаболическими нарушениями и выявлением сахарного диабета 2 типа, при котором наблюдается высокая биохимическая активность и значимая дислипидемия. Установлена умеренная прямая корреляция степени стеатоза со стадией фиброза печени. Прогрессирование фиброза печени при хронической HCV-инфекции сопровождается более частым выявлением жировой дистрофии, особенно при стадии фиброза F3–F4 (у 89,3% больных). Достоверное повышение количества циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих ИФН- α/β (CD118⁺) и ИФН- γ (CD119⁺), характерно для выраженного фиброза печени (F4).

Заключение: уровни CD118⁺ и CD119⁺ могут использоваться как дополнительные иммунологические маркеры прогнозирования выраженного фиброза печени у больных ХГС. Метаболические нарушения значительно утяжеляют течение ХГС и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием стадии фиброза, что требует индивидуального подхода к этой группе больных для определения тактики ведения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз печени, фиброз печени, неалкогольная жировая болезнь печени.

Для цитирования: Патлусов Е.П., Понежева Ж.Б., Маннанова И.В. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С. РМЖ. 2019;10:7–11.

ABSTRACT

The role of metabolic and immunological abnormalities in the progression of chronic hepatitis C

E.P. Patlusov^{1,2}, Zh.B. Ponezheva³, I.V. Mannanova³

¹Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of Russian Federation No. 5, Ekaterinburg

²Ural State Medical University, Ekaterinburg

³Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

Aim: to assess the effect of metabolic and immune abnormalities on the course of chronic hepatitis C.

Patients and Methods: 250 patients with chronic hepatitis C older than 18 years without prior antiviral treatment were enrolled in the study. All patients provided informed consent for medical examinations and treatment. Exclusion criteria were alcoholism, inherited liver diseases, pregnancy, mixed hepatitis and coinfections, and examination/treatment refusal. Subpopulations of peripheral blood lymphocytes were assessed by flow cytometry. In addition to the standard panel of immune status, the levels of circulating lymphocytes were measured. Instrumental tests (i.e., abdominal ultrasound, liver fibroelastometry, and liver biopsy to assess the degree of hepatic steatosis) were performed. The degree of liver fatty degeneration was evaluated using CRN scoring system (2005) by hepatocyte fat content (in %).

Results: non-alcoholic fatty liver disease was diagnosed in 55.4% of patients with hepatic steatosis of various degrees. In 16.7% of patients, chronic hepatitis C was associated with metabolic disorders and type 2 diabetes characterized by high biochemical activity and significant dyslipidemia. Moderate direct correlation between the degree of hepatic steatosis and the stage of hepatic fibrosis was established. Progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C was associated with higher rate of fatty degeneration, in particular, in patients with stage 3 (F3) and 4 (F4) fibrosis (89.3% of patients). Significant increase in the levels of circulating lymphocytes expressing IFN- α/β (CD118⁺) and IFN- γ (CD119⁺) is typical of advanced liver fibrosis (F4).

Conclusions: the levels of CD118⁺ and CD119⁺ can be used as additional immunological markers of the prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. Metabolic abnormalities significantly aggravate the course of chronic hepatitis C. These abnormalities are more significantly associated with the progression of fibrosis stage thus requiring personalized approach to determine management strategy.

Keywords: chronic hepatitis C, hepatic steatosis, liver fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease.

For citation: Patlusov E.P., Zh.B. Ponezheva, Mannanova I.V. The role of metabolic and immunological abnormalities in the progression of chronic hepatitis C. RMJ. 2019;10:7–11.

Актуальность

Хронический гепатит С (ХГС) на протяжении многих лет остается актуальной медико-социальной проблемой в мире, и, несмотря на достигнутые успехи, неуклонно продолжает расти заболеваемость и сохраняется высокий риск развития его отдаленных неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). В Глобальном докладе ВОЗ в 2017 г. отмечено, что число больных ХГС в мире оценивается в 71 млн человек, а ежегодно от данной патологии и ее осложнений умирают более 350 тыс. больных [1]. В РФ зарегистрировано около 5 млн граждан, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), из них около 2 млн больных ХГС, и в 65% случаев это пациенты активного, трудоспособного возраста от 30 до 50 лет [2].

В ряде стран мира распространенность ХГС начинает снижаться благодаря доступности противовирусной терапии (ПВТ) [3], целью которой является элиминация ВГС. В настоящее время считается, что каждый больной ХГС должен получить лечение, а успешное лечение снижает риск развития ЦП и ГЦК [3, 4]. Следует отметить, что в России только 29,6 тыс. человек (около 5% больных) получают ПВТ, а большинство пациентов не имеют доступа к необходимому обследованию и лечению [2].

ХГС связывают с метаболическими нарушениями, и уже доказана самостоятельная роль HCV-инфекции в развитии неалкогольной жировой болезни печени

(НЖБП), которую считают одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания [4]. Механизм индуцированного возбудителем стеатоза обусловлен присутствием в структуре вируса «стеатозогенных» белков, ответственных за нарушение липидного обмена в гепатоците [5]. Уже установлено, что распространенность НЖБП среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью, составляет 37,3%, а у больных ХГС НЖБП встречается в 35–80% случаев, что в 2,5 раза выше, чем у лиц без данной патологии [6].

У больных ХГС важную роль в активации процессов фиброобразования играет противовирусный иммунный ответ, а именно естественные киллеры (НК-клетки) и Т-лимфоциты, несущие маркеры НК-клеток (НК-Т-клетки), в больших количествах представленные в печени [7]. Высокую цитотоксичность лимфоцитов и естественных киллеров связывают с неблагоприятным прогнозом течения HCV-инфекции, т. к. избыточное неспецифическое повреждение гепатоцитов стимулирует фиброобразование печеночной паренхимы [8, 9]. Ранее не изучались значение циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепи рецепторов IFN- α/β и IFN- γ (CD118⁺, CD119⁺) в иммунопатогенезе ХГС, и их роль в прогрессировании фиброза печени. Ранее проводимые собственные исследования описывают достоверное увеличение CD119⁺ у пациентов с ХГС по сравнению со здоровыми лицами и больными ХГВ [9].

Таким образом, у всех больных ХГС неизбежно происходит формирование фиброза печени, и очевидно, что поиск значимых критериев прогрессирования заболевания остается чрезвычайно актуальной и важной задачей, решение которой определит выбор адекватной тактики ведения больного.

Цель исследования: определить влияние метаболических и иммунологических нарушений на течение хронического гепатита С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 250 больных ХГС на базе клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии и инфекционного отделения 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбурга. Обследование и лечение больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени и утверждено локальным этическим комитетом. Диагноз ХГС установлен на основании жалоб, комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), определения количества РНК ВГС и генотипирования ВГС методом полимеразной цепной реакции. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии на цитометре EPICS XL (BeckmanCoulter). Наряду со стандартной панелью иммунного статуса определяли уровни циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепи рецепторов ИФН- α/β и ИФН- γ (CD118⁺, CD119⁺); проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию, а также пункционную биопсию печени (ПБП) с определением степени стеатоза печени. Для оценки степени жировой дистрофии печени предложены критерии единой шкалы D.E. Kleiner CRN (2005 г.) — процентное содержание жировой ткани в гепатоцитах: менее 5% — стеатоз отсутствует, 5–33% — стеатоз I степени, 33–66% — II степени и более 66% — III степени [10].

Критерии включения в исследование: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на обследование и лечение, отсутствие ПВТ в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания, заболевания печени, беременность, микст-гепатиты и коинфекция, отказ от проведения исследования и лечения. Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли

по статистическому критерию Стьюдента с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости всех параметров в исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе наблюдения мужчины составили 64%, женщины — 35%. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин ($28,6 \pm 0,4$ кг/м²) превышал данный показатель у женщин ($26,4 \pm 0,5$ кг/м², $p=0,024$), тогда как женщины были достоверно старше мужчин ($40,5 \pm 1,2$ против $36,7 \pm 0,9$, $p=0,042$). Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был выше у мужчин ($p=0,05$), чем у женщин, и оставался в пределах нормы. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у мужчин ($84,1 \pm 5,9$ Е/л) почти в 2 раза превышал этот показатель у женщин ($49,5 \pm 5,5$ Е/л, $p=0,001$). Выявлены более высокие значения АЛТ ($p=0,001$), сывороточного железа ($p=0,049$) и холестерина ($p=0,001$) у лиц мужского пола. В ходе обследования больных ХГС установлено, что преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0–1 — 50,4% случаев (126 человек), фиброз F2 выявлен в 27,2% случаев (68 человек), F3 — в 12% случаев (30 человек) и F4 — в 10,4% (26 человек). Основные показатели в зависимости от стадии фиброза представлены в таблице 1.

При определении генотипа вируса ХГС выявлены: 1 генотип в 57,6% случаев (144 больных), 2 генотип в 7,6% случаев (19 больных) и 3а генотип в 34,8% случаев (87 больных). У мужчин преобладал 1 генотип вируса: 48,1% случаев против 35,0% у женщин ($p<0,05$). Значительно чаще регистрировался 3 генотип у женщин: 48,3% случаев против 39,8% у мужчин ($p<0,05$). Уровень вирусной нагрузки у мужчин и женщин не имел достоверных различий ($p=0,150$).

Прогрессирование фиброза печени у больных ХГС влияло не только на активность трансаминаз, но также и на липидный и углеводный обмен. Так, уровень триглицеридов крови был минимальным на стадии фиброза F0–1 и составил $1,5 \pm 0,1$ ммоль/л, а при стадии фиброза F2 — $1,9 \pm 0,1$ ($p<0,001$). Максимальные значения определялись на стадиях F3–F4 ($2,7 \pm 0,2$ ммоль/л, $p<0,001$). У 214 (85,6%) больных ХГС были выявлены сопутствующие заболевания ЖКТ, из них в 55,4% случаев обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) по результатам ПБП. Отмечается, что среди больных ХГС с «не 1» генотипом стеатоз печени выявлен в 56,8% случаев и достоверно чаще, чем при 1 генотипе. При этом степень стеатоза печени прогрессировала пропорционально

Таблица 1. Сравнительная характеристика ИМТ, возраста и общего анализа крови у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени (n=250)

Показатель	F0-1 (n=126)	p_1	F2 (n=68)	p_2	F3-F4 (n=56)	p_3
Возраст, лет	$35,6 \pm 0,7$	0,006*	$38,9 \pm 0,9$	0,002*	$44,4 \pm 1,3$	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	$27,0 \pm 0,4$	0,060	$28,5 \pm 0,5$	0,442	$29,5 \pm 0,6$	0,011*
Срок болезни, лет	$3,8 \pm 0,3$	0,055	$4,8 \pm 0,4$	0,058	$6,3 \pm 0,7$	0,002*
Гемоглобин, г/л	$146,7 \pm 1,5$	0,928	$149,5 \pm 1,8$	0,030*	$140,3 \pm 2,3$	0,049*
Тромбоциты, 10^9	$213,3 \pm 5,4$	0,198	$201,4 \pm 6,9$	<0,001*	$148,4 \pm 6,9$	<0,001*

Примечание. Средний показатель \pm стандартное отклонение, n — число больных.

* $p_1<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F0–1 и F2.

* $p_2<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F2 и F3–F4.

* $p_3<0,05$ — различие параметров между стадиями фиброза F0–1 и F3–F4.

Таблица 2. Степень стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза у больных ХГС

Степень стеатоза	F0-1	p (F2-F0-1)	F2	p (F2-F3)	F3	p (F3-F4)	F4
I степень	35,3%	>0,05	41,9%	>0,05	35%	>0,05	25%
II степень	5,9%	<0,05*	14%	<0,05*	30%	>0,05	25%
III степень	0	<0,05*	4,7%	<0,05*	20%	<0,05*	35%

Примечание. n – число больных; p – достоверность / критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 3. Наличие сахарного диабета и НЖБП у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени

Показатель	F0-1 (n=126)	p ₁	F2 (n=68)	p ₂	F3-F4 (n=56)	p ₃
НЖБП, % (абс.)	41,7% (53)	0,002*	63,2% (43)	0,001*	89,3% (50)	<0,001*
СД, % (абс.)	7,9% (10)	0,003*	13,2% (9)	<0,001*	41,1% (23)	<0,001*

Примечание. n – число больных; использован критерий χ^2 Пирсона.

p₁ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F2; p₂ – различие параметров между стадиями фиброза F2 и F3-F4; p₃ – различие параметров между стадиями фиброза F0-1 и F3-F4.

стадии фиброза у больных ХГС (табл. 2). По результатам ПБП и оценки степени жировой дистрофии печени стеатоз отсутствовал (S0) у 42% (105 человек), выявлен стеатоз I степени (S1) у 32,8% (82 человека), II степени (S2) — у 20% (50 человек) и III степени (S2) — у 5,6% (14 человек). Прогрессирование фиброза печени у больных ХГС сопровождалось более частым выявлением жировой дистрофии, а на стадии фиброза F3–F4 стеатоз печени выявлен у 89,3% больных.

Существенных различий показателей в группах больных ХГС при отсутствии стеатоза и I степени жировой дистрофии не выявлено, за исключением ИМТ, который достоверно увеличивался при прогрессировании НЖБП. Так, при S0 ИМТ=26,6±0,4 (p=0,003), а при S1 и S2 — ИМТ=28,7±0,5 и 29,2±0,6 соответственно (p=0,001). Выраженные биохимические изменения отмечены у больных ХГС с жировой дистрофией II и III степени. Так, активность ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП у них значительно выше (p<0,05), чем у больных без НЖБП. Степень воспаления в ткани существенно выше при наличии стеатоза печени, чем при его отсутствии (p=0,007). На основании проведенных исследований было сделано заключение, что повышение уровней триглицеридов, холестерина и ЛПНП и снижение количества ЛПВП могут отвечать за развитие НЖБП и инсулинорезистентности.

Диагностировать стеатоз печени I степени по лабораторным показателям у больных ХГС крайне сложно, т. к. достоверные различия выявлены только по уровню триглицеридов: при S0 — 1,3±0,07, а при S1 — 1,8±0,1 (p<0,001). Установлена прямая умеренная корреляция между степенью стеатоза и стадией фиброза (p=0,501, p<0,001). У больных ХГС с 3 генотипом чаще выявлено ожирение и гипертриглицеридемия. ХГС сопровождается не только нарушением липидного, но и углеводного обмена. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 16,7% (42 человека), и достоверно чаще он регистрировался при стадии фиброза печени F3–F4 (p<0,01) (табл. 3).

У больных ХГС, отягощенным НЖБП, достоверно чаще выявляется выраженный фиброз печени — F3–F4 (до 89% случаев), чем в группе пациентов без стеатоза печени (p=0,009). Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями [11], доказавшими, что формирование стеатоза печени сопряжено с 3 генотипом вируса и превышением в 2 раза относительного риска его возникновения, чем у больных ХГС с 1 генотипом (ОР 2,0; 95% ДИ 1,4–2,97), при этом на фоне стеатоза печени регистрируются высокие показатели С-реактивного белка [11].

Безусловно, метаболические нарушения у больных ХГС значительно отягощают течение заболевания, требуют более тщательного и углубленного медицинско-обследования перед назначением лечения. Пациентам с таким неблагоприятным фоном коморбидным фоном необходим персонализированный подход с учетом образа жизни, рациона питания и разгрузочно-диетической терапией, а также более расширенный лабораторный мониторинг, а при назначении ПВТ предпочтительны препараты прямого противовирусного действия.

С учетом выявленных корреляций степени стеатоза и стадии фиброза печени, а также существенного влияния НЖБП на естественное течение HCV-инфекции выбрана группа из числа больных ХГС с нормальным ИМТ и отсутствием жировой дистрофии печени для исследования влияния иммунологических параметров на течение заболевания (табл. 4). В результате исследования пациентов с ХГС выявлено несколько новых лабораторных закономерностей в характере иммунологических сдвигов в зависимости от стадии фиброза печени, требующих осмысления и более детального изучения.

Анализ зависимости показателей иммунитета от стадии фиброза печени показал, что при стадии фиброза F3–F4 отмечалось достоверное уменьшение как процентного, так и абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов по сравнению с его уровнем при фиброзе F1–F2 (p=0,031; p=0,021). За счет этого выявлено значимое увеличение иммунорегуляторного индекса при фиброзе F3–F4 (p=0,041). Уменьшение количества цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличение за счет этого иммунорегуляторного индекса при стадии фиброза F3–F4 свидетельствуют о недостаточности ЦТЛ, что может стимулировать процесс фиброобразования. Уменьшение процентного содержания CD8⁺ с увеличением длительности гепатита и возрастание процентного содержания CD19⁺ при длительности ХГС больше 10 лет свидетельствуют о формировании иммунного ответа по Th2-типу. Множественные сравнения показателей иммунного статуса больных ХГС с разной стадией фиброза выявили различия по субпопуляции CD16⁺/CD56⁺-клеток (NKT), относительное количество которых возрастало вместе с выраженной стадией фиброза (R=0,451, p=0,008), обнаружено достоверное превышение этого показателя у больных с фиброзом F4 в сравнении с таковым у пациентов с F0–1 (p=0,024, критерий Манна — Уитни).

Анализ иммунного статуса больных ХГС со стадией фиброза F0–1 характеризуется незначительным повышением общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов на фоне

Таблица 4. Иммунологические параметры у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза

Показатели	Здоровые (n=30)	F0-1 (n=38)	F2 (n=25)	F3 (n=25)	F4 (n=29)
CD3 ⁺	68,6±7,1	72,1±6,3	71,6±8,0	71,8±6,6	74,3±7,9
CD4 ⁺	39,1±8,6	45,0±8,0	42,6±6,9	41,2±7,2*; p ₁ =0,038	45,7±7,3
CD8 ⁺	26,8±6,0	21,9±7,0	25,1±5,3	26,7±6,2	26,2±9,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,65±0,81	2,12±1,13	1,78±0,48	1,67±0,62	2,08±1,31
CD19 ⁺	14,6±5,1	13,5±4,5	13,2±4,9	11,0±5,0	12,0±6,3
Акт HLA-DR ⁺	2,6±1,6	2,7±2,7	2,6±1,9	2,3±1,0	2,7±1,5
HLA-DR ⁺	15,5±5,0	14,4±5,0	14,4±4,9	12,2±4,9	12,9±6,4
CD16 ⁺ (NK)	14,2±6,6	12,5±5,3	12,6±6,2	15,4±5,3	11,1±6,2
CD56 ⁺ (NKT)	6,1±4,0	5,1±4,7	5,3±3,2	6,0±3,0*; p ₁ =0,022	6,6±4,9
Акт CD45 ⁺	10,0±4,7	6,1±3,6 ^N ; p=0,041	6,7±4,7	6,4±3,3	8,8±7,2
CD38 ⁺	36,5±15,2	23,7±10,5 ^N ; p=0,024	24,6±13,8	24,8±12,7	31,7±22,6
Акт CD56 ⁺	12,7±6,4	12,4±5,9	11,8±6,3	12,6±5,1	9,17±5,6
CD 118 ⁺	76,6±9,8	85,4±8,5*; p ₂ =0,047	89,2±4,8	89,9±5,1* ^N ; p ₁ ^N =0,042	90,2±6,2* ^N ; p ₂ ^N =0,021
CD 119 ⁺	82,2±7,8	83,2±7,3*; p ₂ =0,023	85,3±7,9	81,6±11,9*; p ₁ =0,037	87,6±8,2
CD45 ⁺ /CD4 ⁺ ; CD119 ⁺	32,0±6,3	34,2±7,8*; p ₂ =0,03	36,2±6,4	30,7±17,5*; p ₁ =0,047	39,3±9,3
CD4 ⁺ /CD119 ⁺	79,8±9,1	83,8±9,3*; p ₂ =0,033	87,2±8,1*; p ₃ =0,023	79,8±13,5*; p ₁ =0,045	88,1±6,5 ^N ; p=0,04

Примечание. n – число больных. Количественные признаки представлены средней ± стандартная ошибка среднего (M±Se). Использован критерий Манна – Уитни при p<0,05.

*p₁ – значимость различий между показателями на стадии F3 и F4; *p₂ – значимость различий между показателями на стадии F1 и F4; *p₃ – значимость различий между показателями на стадии F2 и F3.

^N – достоверность по сравнению с нормой p<0,05.

снижения общего количества цитотоксических лимфоцитов. Наблюдается незначительное повышение активированных Т-клеток с фенотипом HLA-DR⁺. Уровень NK-клеток и активированных Т-лимфоцитов с маркером NK-клеток (NKT-клетки) ниже, чем у пациентов из контрольной группы. Выявлены достоверные различия уровня циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепь 2-го рецептора ИФН-α/β (CD118⁺) и α-цепи рецептора ИФН-γ (CD119⁺) по сравнению с больными с F4 (p=0,041 и p=0,023 соответственно). Отмечается достоверное повышение уровня лимфоцитов CD4⁺/CD119⁺ среди всех CD45⁺, несущих α-цепи рецептора ИФН-γ (CD45⁺/CD4⁺/CD119⁺), и доли лимфоцитов, продуцирующих γ-ИФН (CD4⁺/CD119⁺) уже на стадии F2 (p=0,023) и F3 (p=0,045) с максимальными значениями CD4⁺/CD119⁺ при выраженном фиброзе (F4), значимо отличающимися в сравнении со здоровыми и пациентами с F2 (p=0,04 и p=0,033 соответственно).

На стадии фиброза печени F3 продолжает нарастать уровень Т-лимфоцитов. Уровень цитотоксических Т-клеток и иммунорегуляторный индекс постепенно нарастают и на этой стадии возвращаются к нормальным значениям. Наблюдается нарастание количества NK- и NKT-клеток, а также уровень CD4⁺, CD56⁺ и CD38⁺. Уровень циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепь 2-го рецептора ИФН-α/β (CD118⁺), достоверно выше, чем в контрольной группе (p=0,042).

Выраженный фиброз печени (F4) иммунологически характеризуется достоверным повышением количества Т-хелперов в сравнении со стадией F3 (p=0,038). Уровень NKT-клеток достоверно ниже, чем при F3 (p=0,022). Наблюдается достоверное нарастание уровня лимфоцитов, экспрессирующих α-цепи рецептора ИФН-γ (CD119⁺), в сравнении с группами больных с F1 и F3 (p=0,023 и p=0,037 соответственно). Отмечается достоверное увеличение количества CD45⁺/CD4⁺/CD119⁺ в сравнении с F3

(p=0,047). Уровень Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ (CD4⁺CD119⁺), достоверно выше, чем у здоровых (p=0,040), а также в сравнении с показателями больных ХГС со стадией фиброза F1 и F3 (p=0,033 и p=0,045 соответственно).

Таким образом, исследование иммунного статуса больных ХГС в зависимости от стадии фиброза выявило значимые изменения субпопуляции клеток CD16⁺/CD56⁺, CD3⁺/CD118⁺, CD3⁺/CD119⁺, CD4⁺/CD119⁺, количество и активность которых возрастали вместе с выраженностью фиброза и могут рассматриваться как критерии прогноза прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные взаимосвязи некоторых параметров иммунного статуса и стадии фиброза печени позволяют использовать уровни CD118⁺ и CD119⁺ как дополнительные иммунологические маркеры прогнозирования выраженного фиброза печени у больных ХГС. Метаболические нарушения значительно утяжеляют течение ХГС и достоверно чаще ассоциируются с прогрессированием стадии фиброза, что требует индивидуального подхода, тщательного и углубленного обследования для определения тактики ведения больных.

Литература

1. WHO. Global hepatitis report; 2017.
2. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В. и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С. Инфекционные болезни. 2018;16(1):5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14. [Chulanov V.P., Isakov V.A., Zhdanov K.V. et al. Intermediate results of the international multicenter prospective observational study MOSAIC on the assessment of epidemiology, subjective and economic outcomes of treatment of chronic hepatitis C. Infectious diseases. 2018;16(1):5-14 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>