

## X. «DISEASES OF THE CENTURY»: CAUSES, TYPES AND PUBLIC HEALTH AND PREVENTION MEANS



### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

**В. Н. Козько**  
**О. Н. Винокурова**  
**А.О. Соломенник**  
**Е. С. Лукашенко**  
**М. С. Лысак**  
**Д. С. Якименко**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
кандидат медицинских наук, ассистент,  
кандидат медицинских наук, доцент,  
студенты,  
Харьковский национальный  
медицинский университет,  
г. Харьков, Украина*

---

**Summary.** Depending on the effectiveness of antiviral therapy, the data on the serum levels of alpha and gamma interferons and main subpopulations of lymphocytes in peripheral blood in patients with chronic hepatitis C is presented. The study of these parameters in patients with chronic hepatitis C before and after etiotropic treatment can be used to predict its effectiveness.

**Keywords:** Viral hepatitis C (HCV); Serum alpha- and gamma-IFN; Pegylated alpha2-IFN; ribavirin.

---

Около 3 % населения мира инфицировано вирусом гепатита С (HCV), который представляет серьезную угрозу здоровью людей из-за высокой вероятности развития хронического гепатита, приводящего в дальнейшем к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме [1–3]. В связи с этим внимание исследователей все чаще обращается на взаимодействие вируса и иммунной системы человека. Ряд фактов указывает на существенную значимость иммунологических механизмов в патогенезе HCV-инфекции [1; 2; 4–9]. Считается, что состояние клеточно-опосредованного иммунного ответа на HCV, продукция иммунорегуляторных молекул (цитокинов) и функционирование системы интерферона (ИФН) определяют вирусэлиминирующие свойства организма [8; 10–12]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что среди исследователей нет единого мнения в отношении направленности и выраженности иммунных сдвигов, а также состояния системы ИФН у больных хроническим гепатитом С (ХГС). Ни один из существующих факторов, влияющих на течение HCV-инфекции и эффективность этиотропной терапии (пол и возраст пациента, длительность болезни, активность инфекционного процесса, активность сывороточных трансаминаз, генотип HCV) [1; 2; 7; 13] не учитывает хара-

ктер иммунного ответа, в то время как именно он в значительной мере определяет противовирусную стратегию организма [2; 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания сывороточного альфа- и гамма-ИФН и основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у больных ХГС в зависимости от эффективности противовирусной терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 34 больных ХГС с генотипом вируса 1в. Диагноз устанавливали на основании клинико-анамнестических и общепринятых лабораторно-инструментальных исследований. Этиологию заболевания подтверждали выявлением сывороточных маркеров HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем НПО «Диагностические системы» и РНК-HCV в сыворотке крови количественным методом ПЦР с генотипированием вируса. Всем больным после установления диагноза, а затем в динамике проводилось определение альфа- и гамма-ИФН в сыворотке крови методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «Протеиновый контур». Исследование поверхностных антигенов CD3, CD4, CD8, CD56, CD20 на лимфоцитах периферической крови проводили иммунофлюоресцентным методом с помощью соответствующих моноклональных антител производства «Медбиоспектр».

В зависимости от ответа на проводимую стандартную противовирусную комбинированную терапию препаратом пегилированного альфа2-ИФН (180 мкг подкожно 1 раз в неделю) в сочетании с рибавирином (1000 мг внутрь ежедневно) в течении 48 недель [1; 6; 7; 14] обследуемые больные были разделены на две группы. В I группу вошли 24 пациента, у которых в результате проведенного лечения был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), а во II группу – 10 больных ХГС, которые не ответили на терапию. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У больных I группы содержание сывороточного альфа-ИФН до лечения был достоверно ниже, чем у больных II группы и составило  $19,73 \pm 5,91$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У 18 из 24 (75 %) пациентов этой группы альфа-ИФН в сыворотке крови отсутствовал. На фоне терапии у них произошло достоверное увеличение сывороточного альфа-ИФН до  $106,39 \pm 12,91$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

В группе II (больные ХГС, не ответившие на лечение) отмечался исходно высокое содержание альфа-ИФН в сыворотке крови ( $125,5 \pm 40,12$  пг/мл), причем не обнаруживался он в этой группе у 2 из 10 (20 %) больных. На фоне лечения существенных изменений в содержании сывороточного альфа-ИФН не произошло ( $114,15 \pm 35,71$  пг/мл).

В сыворотке крови больных обеих групп содержание гамма-ИФН было приблизительно одинаковым и составило  $42,06 \pm 12,22$  пг/мл и

45,41±10,81 пг/мл соответственно ( $p>0,05$ ). Однако в процессе лечения во I группе произошло существенное увеличение этого показателя до 180,42±59,01 пг/мл ( $p<0,05$ ). У больных II группы содержание гамма-ИФН в сыворотке крови на фоне терапии не отличалось от исходного.

При оценке субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных ХГС были выявлены следующие изменения

**Содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных хроническим гепатитом С (M±m)**

| Показатель | I группа (n=24)   |                              | II группа (n=10)              |                                | Контроль (n=20) |
|------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|
|            | до лечения        | через 3 мес                  | до лечения                    | через 3 мес                    |                 |
| CD3+, %    | 35,33<br>±2,41*** | 56,81<br>±4,12* <sup>2</sup> | 55,43<br>±3,45* <sup>oo</sup> | 49,67<br>±2,94**               | 68,<br>1±2,7    |
| CD4+, %    | 23,25<br>±3,05**  | 30,8±<br>2,21 <sup>1</sup>   | 31,55<br>±2,71 <sup>o</sup>   | 27,15<br>±3,23*                | 35,<br>9±1,9    |
| CD8+, %    | 15,52<br>±2,14*   | 22,84<br>±2,71 <sup>1</sup>  | 25,47<br>±0,91 <sup>oo</sup>  | 21,3±<br>1,11                  | 21,<br>6±0,9    |
| CD56+, %   | 5,75±<br>0,77***  | 11,25<br>±1,51 <sup>2</sup>  | 8,23±<br>2,26**               | 5,82±<br>0,93***               | 14,<br>3±1,1    |
| CD20+, %   | 15,27<br>±1,36**  | 10,3±<br>0,85 <sup>2</sup>   | 16,1±<br>0,93**               | 19,88<br>±1,22*** <sup>1</sup> | 10,<br>8±0,6    |
| ИРИ        | 1,21±<br>0,09**   | 1,49±<br>0,11 <sup>1</sup>   | 1,27±<br>0,08**               | 1,18±<br>0,07***               | 1,6<br>5±0,05   |

Примечания: \* – при наличии достоверных отличий от показателей в контроле ( $p<0,05$ ); \*\* – при наличии достоверных отличий от показателей в контроле ( $p<0,01$ ); \*\*\* – при наличии достоверных отличий от показателей в контроле ( $p<0,001$ ); <sup>o</sup> – при наличии достоверных отличий между группами ( $p<0,05$ ); <sup>oo</sup> – при наличии достоверных отличий между группами ( $p<0,01$ ); <sup>1</sup> – при наличии достоверных отличий на фоне лечения ( $p<0,05$ ); <sup>2</sup> – при наличии достоверных отличий на фоне лечения ( $p<0,01$ ).

У больных I группы до лечения отмечалось выраженное снижение CD3+, по отношению не только к контролю ( $p<0,001$ ), но и к этому показателю во II группе ( $p<0,01$ ), снижение CD4+ ( $p<0,01$ ), CD8+ ( $p<0,05$ ), CD56+ ( $p<0,001$ ), иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) ( $p<0,01$ ), повышение CD20+ ( $p<0,01$ ). Через три месяца от начала проводимой терапии у больных I группы произошло повышение CD3+ ( $p<0,01$ ), CD4+ ( $p<0,05$ ), CD8+ ( $p<0,05$ ), CD56+ ( $p<0,01$ ), повышение ИРИ ( $p<0,05$ ), снижение CD20+ ( $p<0,01$ ) по сравнению с исходными значениями, однако некоторые из этих показателей не достигли контрольных величин. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения иммунологических показателей изначально носили более выраженный характер, а проводимая терапия у больных этой группы оказала иммуномодулирующее влияние, проявившееся активацией Т-клеточного звена иммунитета и некоторым снижением активности В-клеточного звена.

У больных II группы до лечения отмечалось снижение по сравнению с результатами контрольной группы количества клеток, экспрессирующих рецепторы CD3+ ( $p < 0,05$ ), CD56+ ( $p < 0,01$ ), снижение ИРИ ( $p < 0,01$ ), повышение CD20+ ( $p < 0,01$ ). Выявлена тенденция у больных этой группы к снижению CD4+ ( $p > 0,05$ ), повышению CD8+ ( $p > 0,05$ ). Таким образом, изменения в иммунном статусе больных II группы до начала лечения свидетельствовали о наличии у пациентов умеренно выраженного Т-клеточного иммунодефицита. Через 3 месяца от начала проведения противовирусной терапии у больных этой группы наметилась тенденция к дальнейшему снижению CD3+ ( $p > 0,05$ ), CD4+ ( $p > 0,05$ ), CD56+ ( $p > 0,05$ ), ИРИ ( $p > 0,05$ ), снижение абсолютного количества CD8+ ( $p < 0,05$ ), повышение CD20+ ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными уровнями, то есть, на фоне проводимой терапии произошло некоторое усугубление выявленных ранее изменений в Т-клеточном звене, повышение активности В-звена иммунитета.

Изменения, выявленные нами со стороны иммунной системы у больных ХГС в зависимости от эффективности проводимой стандартной противовирусной терапии, еще раз подтверждают ключевую роль клеточного звена иммунитета в механизмах противовирусной защиты макроорганизма, и позволяют использовать некоторые иммунологические показатели для прогнозирования ответа на этиотропную противовирусную терапию. Так, у большинства больных ХГС, не ответивших на лечение, отмечалось исходно высокое содержание альфа-ИФН, которое не претерпевало существенных изменений в процессе лечения, отсутствовало повышение гамма-ИФН на фоне терапии. Последнее, вероятно, свидетельствует о том, что проводимая терапия не вызывала у этих пациентов активации Th1-зависимых механизмов иммунной регуляции, обеспечивающих усиление эффекторного звена иммунного ответа с последующей деструкцией инфицированных гепатоцитов и элиминацией вируса [12]. Высокое исходное содержание альфа-ИФН в сыворотке крови у этих больных, вопреки ожиданиям, не оказывало противовирусного действия. Это может быть связано как с генетически детерминированным или приобретенным дефектом клеточных интерфероновых рецепторов, так и с синтезом дефектного эндогенного ИФН [15; 16]. И то и другое не позволяет циркулирующему ИФН инициировать каскад биохимических реакций, приводящих к подавлению вирусной репликации, и, таким образом, реализовать свой антивирусный эффект.

Умеренно выраженные признаки Т-клеточного иммунодефицита, выявляемые у большинства больных этой группы, на фоне терапии имели тенденцию к дальнейшему прогрессированию.

У больных I группы, ответивших на лечение, отмечалось более низкое исходное содержание альфа-ИФН, а на фоне проводимой терапии происходило значительное повышение как альфа-ИФН, так и гамма-ИФН. Кроме того, у этих больных отмечались более выраженные изменения со

стороны иммунологических показателей в виде значительного снижения CD4+ и CD8+, и, как следствие – снижение CD3+. Однако эти нарушения поддавались коррекции: через 3 месяца после начала терапии происходило увеличение количества клеток, несущих рецепторы CD3+, CD4+, CD8+, CD56+, повышение ИРИ, снижение CD20+.

Таким образом, исходное состояние иммунной системы организма, а также изменения происходящие в ней, под воздействием проводимой этиотропной терапии, определяют возможность достижения будущего УВО у больных ХГС. Полученные нами данные подтверждают существенную роль цитокина Th1 типа гамма-ИФН и связанного с ними состояния Т-клеточного звена иммунитета в элиминации вируса у больных не только острой, но и хронической формами HCV-инфекции.

Такие показатели, как низкий уровень сывороточного альфа-ИФН или его отсутствие до начала терапии, исходно низкое содержание CD4+ и CD8+ в крови, значительное увеличение гамма-ИФН и повышение количества CD4+ и CD8+ на фоне лечения, можно рассматривать как благоприятные прогностические критерии ответа на проводимую противовирусную терапию у больных ХГС. В то же время высокое содержание альфа-ИФН в сыворотке крови, повышенное количество CD8+ у больных ХГС до начала терапии, отсутствие нарастания гамма-ИФН и других признаков активации клеточного звена иммунитета (повышение CD3+, CD4+, CD56+, снижение CD20+) в процессе лечения могут выступать предикторами плохого ответа на терапию и свидетельствовать о нецелесообразности дальнейшего ее проведения таким больным.

Выводы. Изучение содержания сывороточного альфа- и гамма-ИФН, а также основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных ХГС до и на фоне проведения стандартной комбинированной противовирусной терапии может быть использовано для прогнозирования ее эффективности. Высокое содержание сывороточного альфа-ИФН и CD8+ в крови у больных ХГС являются предикторами плохого ответа на лечение.

Низкое исходное содержание сывороточного альфа-ИФН или его отсутствие, дефицит CD4+ и CD8+ в периферической крови до начала терапии, повышение  $\gamma$ -ИФН и количества CD4+ и CD8+ на фоне лечения можно рассматривать как благоприятные прогностические критерии ответа на проводимую стандартную противовирусную терапию у больных ХГС.

#### Библиографический список

1. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко: Киев: ВСИ “Медицина”, 2010. – 271 с.
2. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: ТЕЗА, 1998. – 331с.
3. Гураль А. Л. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, И. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – №1. – С. 9–17.

4. Гомоляко І. В. Особливості морфологічних змін печінки у хворих на хронічний гепатит С / І.В. Гомоляко, В.І. Янченко, С.В. Федорченко [та ін.] // Гепатологія. – 2013. – № 3 (21). – С. 46–57.
5. Foster .G. R. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-native genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study / G. P. Foster, C. Hezode, G. P. Bronowicki [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 52 – P. 27.
6. Mc. Hutchison J.G. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / Mc. J. G. Hutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman [et al.] // New Engl. J. Med. – 2009. – P. 580–593.
7. Sarrazin C. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection / C. Sarrazin, C. Hedose, S. Zeuzem [et al.] // Hepatology. – 2012. – № 56 (1). – P. 88–100.
8. Виноград Н. О. Інтерферонотерапія вірусних гепатитів: за і проти / Н. О. Виноград // Гепатологія. – 2009. – №3 (5). – С. 51–55.
9. Понежева Ж. Б. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса / Ж.Б. Понежева, Б.С. Нагоев, Н.В. Дубинина [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 26-30.
10. Ариненко Р. Ю., Аникин В. Б., Головкин В. И. Система интерферона: первая линия защиты организма // Terra Medika nova. – 1997. – № 4. – С. 11-14.
11. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
12. Павлова Л. Е., Макашова В. В., Токмалаев А. К. Система интерферона при вирусных гепатитах // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 1. – С. 48-51.
13. Топольницкий В. С. Современные данные об интерферонах и тактика их применения в клинической практике // Гепатологія. – 2013. – № 2(20). – С. 67-80.
14. Зайцев И. А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // Гепатологія. – 2013. – № 2(20). – С. 4-13.
15. Бабак О. Я. Хронические гепатиты. – К.: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
16. Chang K. M., Rehermann B., Chisari F. V. Immunopathology of hepatitis C // Springer Semin. Immunopathol. – 1997. – Vol. 19. – P. 57-68.