

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

Канд. мед. наук О. В. ГОЛОЛОВОБА

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Представлены результаты исследования клинико-патогенетической роли изменений иммунологической регуляции при гепатите С. Дан комплексный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета, динамики уровней медиаторов иммунного ответа в оценке реакции организма на HCV-инфекцию, прогнозировании последствий болезни. Указаны особенности иммунного статуса с учетом генотипа вируса, течения, репликативной и биохимической активности гепатита С. Разработаны критерии прогнозирования течения и последствий острого гепатита С.

Ключевые слова: острый и хронический гепатит С, иммунная регуляция, цитокины, субпопуляционный состав лимфоцитов.

В структуре инфекционных заболеваний проблема вирусных гепатитов — одна из наиболее актуальных [1–3]. Доказано, что в большинстве случаев хроническая патология пищеварительной системы ассоциирована с HCV-инфекцией [1,2]. Одним из основных факторов, определяющих дальнейшее развитие HCV-инфекции, является взаимодействие вируса и иммунной системы человека [2–4]. Несмотря на большое количество публикаций, касающихся различных аспектов изучения HCV-инфекции, механизмы прогрессирования гепатита С (ГС) на сегодня остаются недостаточно изученными. Противоречивость результатов исследований подчеркивает отсутствие единого мнения, которое позволило бы сформулировать закономерную модель взаимосвязей между показателями иммунного гомеостаза в условиях антигенной стимуляции HCV [2]. Согласно литературным данным, практически не анализировались состояние систем иммунитета и роль клеточного и гуморального звеньев, цитокиновой регуляции при остром (ОГС) и хроническом (ХГС) гепатитах С, взаимосвязь иммунологических показателей и клинических проявлений заболевания с генотипом вируса и его репликативной активностью, степенью выраженности цитолиза при ГС. Между тем такой анализ в динамике дает возможность проследить изменения в иммунном гомеостазе при наблюдении за больными от острой до хронической стадии, выявляя возможные иммунологические критерии прогнозирования HCV-инфекции, а также установить значение показателей иммунного ответа как факторов, определяющих клиническое течение, прогноз и эффективность лечения [2, 4].

Цель настоящего исследования — усовершенствовать диагностическую тактику и разработать критерии прогнозирования течения HCV-инфекции на основании изучения клинико-иммунологических и молекулярно-генетических показателей.

Обследовано 155 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с HCV-инфекцией (основная группа), которые находились на стационарном лечении в Областной клинической инфекционной больнице г. Харькова. Диагноз ОГС установлен в 23,9% случаев, ХГС — в 76,1%. Среди больных ОГС и ХГС преобладали лица мужского пола (67,6 и 72,0% соответственно), средний возраст пациентов составил $30,5 \pm 2,2$ и $33,8 \pm 1,1$ года соответственно. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Диагноз заболевания устанавливали на основании клинико-anamnestических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Этиологическую верификацию диагноза осуществляли, выявляя в сыворотке крови специфические серологические маркеры ГС (анти-HCV (сумм), анти-HCV IgM и IgG, анти-HCV core и анти-HCV NS-3, NS-4, NS-5) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Клинико-патогенетические варианты течения, форму и степень тяжести ГС определяли по общепринятым в клинической практике критериям (МКБ-10). Диагноз ХГ устанавливали в соответствии с современной Международной классификацией болезней печени (1994). С целью оценки функционального состояния печени пациентам проводилось исследование содержания в сыворотке крови общего билирубина и его фракций, активности АЛТ, показателей общего белка и белковых фракций по общепринятым методикам. Всем больным выполнялось УЗИ органов брюшной полости по стандартной методике на аппарате ТИ 628А производства НИИР (Украина) с использованием датчиков частотой 3,5 МГц. Молекулярно-генетические исследования включали определение репликативной активности HCV на основании обнаружения в сыворотке крови РНК HCV качественным и количественным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-систем производства НПФ «Литех» (Россия). Генотипирование HCV методом рестрикционного анализа проводили с помощью

тест-систем «АмплиСенс» (Россия). С целью определения особенностей сероконверсии антиоксидантов (АО) в различных эпитопах HCV изучен антительный спектр крови у 37 больных ОГС в динамике в периоде разгара (на $7,4 \pm 0,3$ дн желтухи), повторно — при клинико-биохимической ремиссии (на $30,0 \pm 1,6$ дн от начала желтушного периода) перед выпиской из стационара, а также у 118 пациентов с ХГС при госпитализации, используя тест-системы производства НПО «Вектор ВЕСТ» (Россия). Иммунологические исследования включали определение основных субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$), общего количества IgA, M, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и уровней цитокинов (фактора некроза опухоли — ФНО- α , интерлейкинов — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона — ИФН- γ) в сыворотке крови. Основные субпопуляции лимфоцитов периферической крови определяли методом иммунофлюоресцентной микроскопии с использованием набора моноклональных и поликлональных антител для определения дифференциальных антигенов лимфоцитов человека производства ООО «Сорбент» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для исследования содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови применяли метод простой радиальной иммунодиффузии в геле. Концентрацию ЦИК в крови больных определяли по методике Дижона. Для установления уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ в сыворотке крови использовали тест-системы ООО «Протеиновый контур» (Россия), а для ФНО- α — ООО «Цитокины» (Россия), пользуясь инструкцией производителя. Иммунологические показатели изучали в периферической крови 30 больных ОГС в динамике заболевания (в период разгара и клинико-биохимической ремиссии) и 60 больных ХГС. Особенности иммунного статуса с определением качественного и количественного состава его показателей анализировали в зависимости от цитолитической активности, наличия в крови больных молекулярно-генетических маркеров активности репликации и генотипа HCV. В зависимости от активности сывороточной АЛТ пациенты с ХГС распределились следующим образом: по 10 (16,7%) соответственно с нормальной и минимальной и 40 (66,6%) больных с умеренно повышенной активностью. Для выявления особенностей состояния иммунной системы в зависимости от репликативной активности HCV проводили сравнительную характеристику содержания иммунных показателей у 45 (75,0%) больных ХГС с положительным и 15 (25,0%) — с отрицательными результатами ПЦР-исследования наличия в крови HCV РНК. Для определения закономерностей изменений иммунного статуса в зависимости от генотипа вируса проводилась сравнительная оценка содержания иммунологических показателей у больных ОГС и ХГС с наиболее распространенными выделенными генотипами HCV — 1b и 3a. Статистическая

обработка результатов исследования проводилась с помощью Microsoft Excel 2007.

При изучении эпидемиологического анамнеза установлено, что наибольшее значение в инфицировании вирусом ГС имели указания на искусственные парентеральные вмешательства, которые включали лечебно-диагностические медицинские и косметологические манипуляции (58,7%), введение наркотических веществ (27,7%). Половой путь как возможная причина инфицирования имел место в 6,5% случаев. У 7,1% больных конкретные пути инфицирования не установлены. Острое течение HCV-инфекции регистрировалось у 23,9% пациентов. В преджелтушном периоде преобладал (43,3% случаев) смешанный (астеновегетативный в сочетании с диспепсическим) синдром. В периоде разгара отмечались умеренно выраженные интоксикационный и диспепсический синдромы, уровень общего билирубина в среднем повышался до $73,2 \pm 4,4$ мкмоль/л, активность АЛТ — до $14,07 \pm 0,65$ ммоль/л · ч; размеры печени увеличивались у 100% больных (в среднем на $2,04 \pm 0,2$ см). У всех больных наблюдались желтушная форма и легкое течение заболевания. В клинике ХГС доминировали астеновегетативный (71,2%) и диспепсический (35,6%) синдромы, гепатомегалия (100%) и спленомегалия (34,7%), желтуха проявлялась у пятой части больных, при этом средний уровень общего билирубина составил $25,1 \pm 3,77$ (максимальный — 44 мкмоль/л); активность сывороточной АЛТ достигала $3,5 \pm 0,2$ ммоль/л · ч. Длительность заболевания составила ориентировочно $3,6 \pm 0,4$ года. У всех больных установлена манифестная форма ХГС. Исследование сероконверсии к различным эпитопам белков вируса ГС позволило выявить, что анти-HCV (сумм) определялись в сыворотке крови всех больных ГС. Частота выявления и спектр антител (АТ) к антигенным детерминантам структурного и неструктурных белков HCV зависели от сроков заболевания. В периоде разгара анти-HCV IgM оказывались в сыворотке крови 100% больных ОГС, при повторном исследовании в среднем через $30 \pm 1,6$ дн частота их выявления достоверно снижалась и достигала 75,7% ($p < 0,05$). У больных ХГС анти-HCV IgM оказывались реже — 65,3% ($p < 0,05$). Анти-HCV core (сумм) в первые 10 дн желтухи были у 73,0% больных ОГС, вероятно, за счет IgM. При повторном обследовании через $30 \pm 1,6$ дн от начала желтухи у этих же больных частота регистрации анти-HCV core возрастала до 81,1%, что, возможно, связано с повышением IgG. Почти у всех больных ХГС (98,3%) были выявлены анти-HCV core (сумм). Среди неструктурных белков привлекает внимание высокая частота (75,7%) регистрации анти-HCV NS3 в периоде разгара ОГС. Повторное обследование в динамике выявило повышение частоты этих АО (86,5%). В периоде разгара ОГС анти-HCV NS4 и анти-HCV NS5 не проявлялись, но в дальнейшем, через $30 \pm 1,6$ дн от начала желтушного периода, частота их составила 67,6

и 48,6% соответственно. При хроническом течении ГС анти-НСV NS3 оказывались практически у всех больных (97,5%), а анти-НСV NS4 и анти-НСV NS5 — у 91,5 и 72,9% пациентов соответственно, при этом анти-НСV NS5 определялись достоверно реже по сравнению с анти-НСV NS3 и анти-НСV NS4 ($p < 0,05$). Анализ молекулярно-генетических исследований показал, что РНК НСV определялась в периферической крови больных ОГС (100%) и ХГС (77,89%). Генотип НСV1b оказался наиболее распространенным как среди больных ОГС (50,0%), так и пациентов с ХГС (43,3%). На втором месте — генотип 3a — у 30 и 38,3% больных ОГС и ХГС соответственно. У больных ОГС с одинаковой частотой встречались комбинация 1b/3a и 2-й генотипы НСV — у 10% больных соответственно. Комбинация 1a/3a и изолированный генотип 1a среди больных ОГС не обнаружены. У больных ХГС комбинация 1b/3a отмечалась в 6,7% случаев. С одинаковой частотой (5,0%) регистрировались комбинации 1a/3a и 3a генотипы соответственно. Достаточно редко отмечался 2-й генотип у 1,7% больных ХГС. У больных ОГС в периоде разгара были достоверно снижены в крови относительное и абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, иммунорегуляторного индекса (ИРИ) по сравнению с такими показателями контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 1). Одновременно с этим наблюдалось достоверное повышение относительных и абсолютных показателей лимфоцитов с фенотипом CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$). В этот период наблюдалось также достоверное повышение средних показателей ФНО- α , ИЛ-2, ИФН- γ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 2). Средние показатели ИФН- γ и ИЛ-2 достоверно превышали соответствующие уровни у обследованных контрольной группы. Так, средние концентрации ИФН- γ в сыворотке больных ОГС в 4,7 раза превышали показатели контрольной группы, а ИЛ-2 — в 3,4 раза ($p < 0,05$). В периоде разгара отмечалось достоверное увеличение содержания CD20⁺, ЦИК, IgM, уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$). При клинико-биохимической ремиссии наблюдались достоверные изменения содержания иммунокомпетентных клеток по сравнению с аналогичными показателями в разгаре ОГС. Так, абсолютные и относительные показатели CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ и CD25⁺ достоверно снижались по сравнению с аналогичными показателями, полученными у больных в периоде разгара ОГС ($p < 0,05$). По сравнению с показателями контрольной группы уровни исследуемых субпопуляций лимфоцитов в периоде клинико-биохимической ремиссии также отличались статистической достоверностью, при этом и относительные, и абсолютные показатели CD3⁺, CD4⁺, ИРИ, CD16⁺ оказались достоверно сниженными ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное повышение относительных и абсолютных показате-

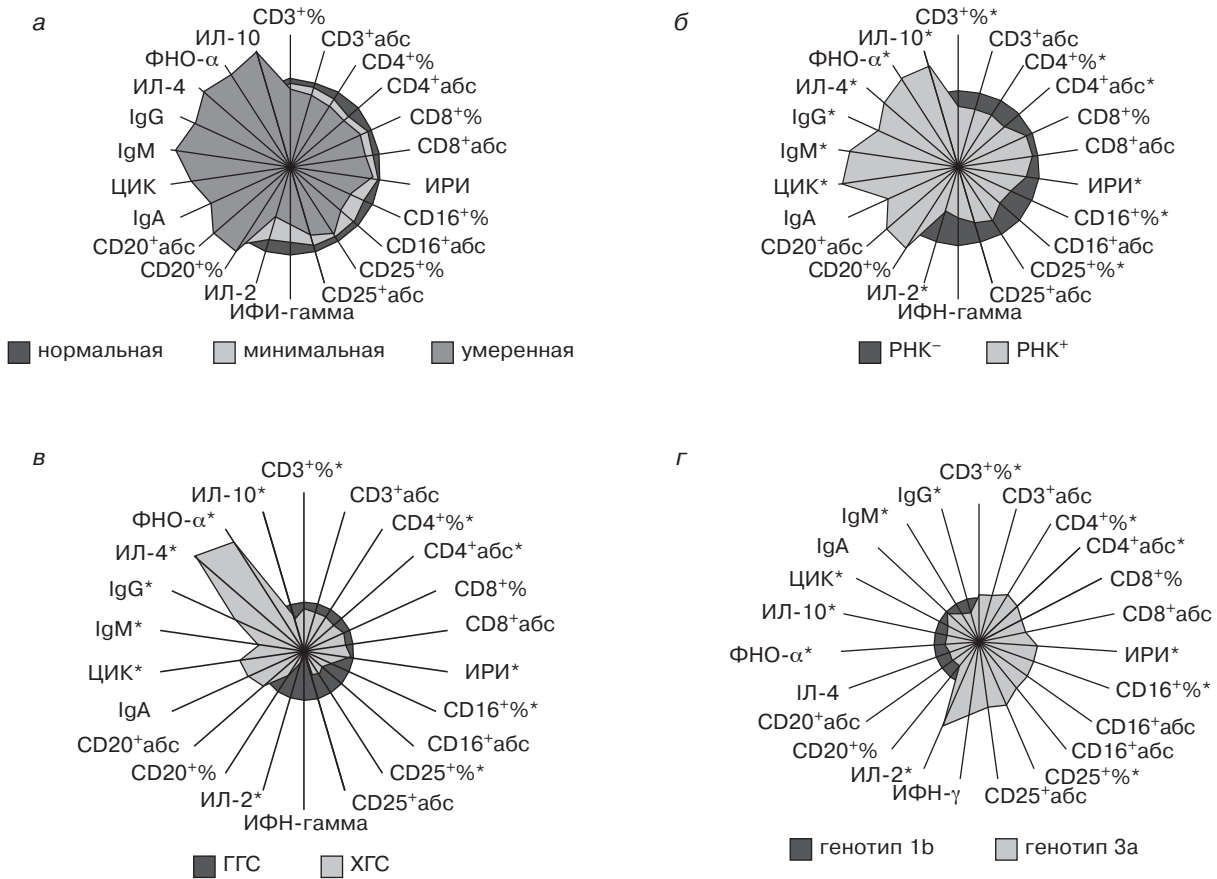
телей CD20⁺, CD25⁺ у больных ОГС в клинико-биохимической ремиссии по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Концентрация IgM в данном периоде достоверно снижалась ($p < 0,05$), оставаясь при этом повышенной по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($p < 0,05$). Было установлено достоверное повышение содержания IgG по сравнению с аналогичными показателями в периоде разгара и в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 2). Уровни ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2 в крови больных ОГС в периоде клинико-биохимической ремиссии достоверно снижались по сравнению с показателями периода разгара, оставаясь при этом повышенными по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Исследование динамики уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) позволило выявить противоположную закономерность. Так, их концентрации в сыворотке крови больных ОГС в периоде клинико-биохимической ремиссии достоверно превышали аналогичные показатели у пациентов с ОГС в периоде разгара, а также и в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, острое течение НСV-инфекции в периоде разгара характеризуется дисбалансом клеточной (о чем свидетельствуют снижение содержания CD3⁺, CD4⁺, ИРИ и одновременное повышение содержания CD16⁺, CD25⁺, ИФН- γ , ИЛ-2), активацией гуморального (повышение содержания CD20⁺, ЦИК, IgM, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10) звеньев иммунитета. Результаты контрольного иммунологического обследования, проведенного перед выпиской из стационара, показали, что в период клинико-биохимической ремиссии усиливаются выявленные нарушения (показатели CD3⁺, CD4⁺, ИРИ, CD16⁺ продолжают снижаться, а CD20⁺, IgG повышаются по сравнению с периодом разгара, а ЦИК, IgM и CD25⁺ остаются повышенными). Уменьшается также гиперпродукция ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, но их уровни остаются высокими, что сочетается с гиперпродукцией ИЛ-4 и ИЛ-10 и создает угрозу хронизации НСV-инфекции. У больных с ХГС недостаточность клеточного иммунитета сочеталась с активацией гуморального звена иммунного ответа. При этом регистрировалось достоверное снижение по сравнению с показателями контрольной группы относительного и абсолютного количества лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺, CD25⁺, ИРИ, относительного количества лимфоцитов CD8⁺ по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе ($p < 0,05$). Относительные и абсолютные показатели CD20⁺, ЦИК, концентрации IgM и IgG достоверно повышались по сравнению с аналогичными показателями контроля. Анализируя состояние цитокиновой регуляции у больных ХГС, мы обнаружили, что концентрации ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10 у них были достоверно выше, а ИФН- γ и ИЛ-2 — ниже по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 2). Сравнительный анализ содержания медиаторов

иммунной системы в крови больных ХГС с нормальной, минимально и умеренно повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови показал, что с возрастанием биохимической активности отмечается статистически достоверное снижение показателей $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, ИРИ, $CD16^+$, $CD25^+$, ИФН γ и ИЛ-2 вместе со статистически достоверным повышением содержания $CD20^+$, ЦИК, IgM, IgG, ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10 ($p < 0,05$) (рисунок, а). Анализируя уровни цитокинов в зависимости от наличия в крови больных ХГС молекулярно-генетических маркеров репликации вируса, мы обнаружили, что в период репликативной активности HCV уровни ИФН- γ , ИЛ-2, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, ИРИ оказались достоверно ниже по сравнению с такими показателями у пациентов с отрицательным результатом ПЦР на определение HCV-РНК ($p < 0,05$). Относительно ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10, $CD20^+$, ЦИК и IgM, IgG наблюдается противоположная зависимость: у больных с присутствием в крови HCV-РНК их показатели оказались достоверно выше по сравнению с пациентами без репликативной активности ($p < 0,05$) (рисунок, б). При сравнении компонентов иммунного гомеостаза у больных ОГС в периоде разгара и ХГС установлено, что средние показатели лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$ у больных ОГС достоверно превышали соответствующие показатели у пациентов с ХГС ($p < 0,05$). Относительные и абсолютные показатели $CD20^+$, наоборот, были достоверно выше у больных ХГС. Уровень IgM оказался более высоким в периферической крови больных ОГС по сравнению с показателем у пациентов с ХГС, у последних определялась достоверно повышенная концентрация IgG ($p < 0,05$). Результаты проведенного сравнительного анализа цитокинового профиля у больных с различным течением HCV-инфекции позволили установить, что у пациентов с ОГС средние показатели ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-2 были достоверно выше, а ИЛ-4, ИЛ-10 — ниже по сравнению с таковыми в сыворотке крови больных ХГС ($p < 0,05$) (табл. 1 и 2; рисунок, в). При остром и хроническом течении HCV-инфекции наблюдалась одинаково направленная зависимость содержания иммунологических показателей от выявленного генотипа. Так, у больных ОГС и ХГС с 3а генотипом HCV уровни $CD3^+$, $CD4^+$, ИРИ, $CD16^+$, $CD25^+$, ИЛ-2 и ИФН- γ были достоверно выше по сравнению с соответствующими показателями больных с генотипом HCV 1b, а $CD20^+$, ЦИК, и IgM, IgG, ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10 оказались достоверно выше у больных с генотипом HCV 1b ($p < 0,05$) (рисунок, г). При проведении корреляционного анализа выявлены возможные прямые сильные корреляционные зависимости между содержанием сывороточных ИЛ-4, ФНО- α и такими клиническими симптомами, как гепатомегалия (ИЛ-4 $r = +0,70$ (у больных ОГС) и $r = +0,72$ (у больных ХГС) ФНО- α $r = +0,72$ (у больных ОГС) и $r = +0,74$ (у больных ХГС) и достоверные умеренные корреляции со спленомегалией у боль-

ных ХГС (ИЛ4г = +0, 42 и ФНО- α $r = +0,42$) ($p < 0,05$). У больных ОГС обнаружена вероятная прямая сильная корреляционная взаимосвязь между содержанием ФНО- α и уровнем сывороточной АЛТ ($r = +0,79$), тимоловой пробы ($r = 0,79$), умеренная — между содержанием ИЛ-2 и АЛТ ($r = +0,54$) и показателем тимоловой пробы ($r = 0,46$) ($p < 0,05$). У больных ХГС подобные связи также были обнаружены: достоверные положительные сильные между содержанием ФНО- α , ИЛ-10 и уровнем сывороточной АЛТ ($r = +0,7$; $r = +0,75$ соответственно), прямая умеренная — между уровнем ФНО- α и показателем тимоловой пробы ($r = +0,4$), умеренная обратная — между содержанием ФНО- α и показателем альбумина в сыворотке крови ($r = -0,37$) ($p < 0,05$). При ОГС установлена сильная прямая корреляционная связь между ИФН- γ и $CD16^+$ ($r = +0,72$), а при ХГС — умеренная ($r = +0,45$).

Анализ результатов, полученных при обследовании больных ОГС, и катamnестических данных установил, что у больных ОГС с последующей хронизацией высокие уровни ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α (более 1,5–2 норм) при первичном обследовании сохранялись и в периоде клинко-биохимической ремиссии. Длительное устойчивое сохранение повышенных уровней цитокинов свидетельствует о высоком уровне репликативной активности, когда иммунная система продолжает борьбу с HCV, активируя Th1-эффекторные механизмы иммунного ответа. При этом у больных сохраняются активная репликация вируса и высокая ферментная активность. У пациентов с благоприятным течением ОГС и формированием паст-инфекции при первичном обследовании установлены высокие уровни ИЛ-2 и ИФН- γ (более 1,5–2 норм), которые снижались в периоде клинко-биохимической ремиссии. Быстрая нормализация содержания цитокинов свидетельствует о завершении инфекционного процесса и элиминации возбудителя. Это соответствует снижению уровня трансаминаз и исчезновению HCV-РНК. Таким образом, у больных с благоприятным течением и формированием паст-инфекции наблюдалось достоверное повышение содержания $CD3^+$, $CD4^+$, ИРИ, $CD16^+$, $CD25^+$, IgG в период клинко-биохимической ремиссии по сравнению с периодом разгара. Содержание $CD20^+$ IgM, наоборот, достоверно снижалось в процессе динамического наблюдения ($p < 0,05$). У пациентов с неблагоприятным течением ОГС и формированием ХГС отмечалась другая динамика иммунограммы: показатели $CD3^+$, $CD4^+$, ИРИ, $CD16^+$, $CD25^+$ снижались в периоде клинко-биохимической ремиссии, в то время как содержание $CD20^+$ и IgM достоверно повышалось ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенной работы было установлено, что критерием адекватной иммунной реакции, которая приводит к паст-инфекции при ОГС, являются высокие уровни ИЛ-2 и ИФН- γ (более 1,5–2 норм) при первичном обследовании в периоде разгара и нор-



Показатели иммунного ответа у пациентов с HCV-инфекцией в зависимости от: *а* — биохимической активности ХГС; *б* — репликативной активности вируса; *в* — течения заболевания; *г* — генотипа вируса.

* Достоверная разница между показателями в группах — $p < 0,05$

мализация данных показателей в периоде клинико-биохимической ремиссии (в среднем через $30 \pm 1,6$ дн от начала желтушного периода), а также изменения показателей иммунного статуса ($CD3^+ > 63,4\%$ и $1,32 \times 10^3$ /мкл; $CD4^+ > 32,2\%$ и $0,68 \times 10^3$ /мкл; ИРИ $> 1,2$, $CD16^+ > 15,8\%$ и $0,3 \times 10^3$ /мкл; $CD25^+ > 18,4\%$: и $0,39 \times 10^3$ /мкл; $CD20^+ < 16,2$ и $0,3 \times 10^3$ /мкл). Определение высоких уровней ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α (более 1,5–2 норм) при первичном обследовании и устойчивое сохранение их в периоде клинико-биохимической ремиссии, а также изменения в иммунограмме ($CD3^+ < 63,4\%$ и $1,32 \times 10^3$ /мкл; $CD4^+ < 32,2\%$ и $0,68 \times 10^3$ /мкл; ИРИ $< 1,2$, $CD16^+ < 14,8\%$ и $0,3 \times 10^3$ /мкл; $CD25^+ < 18,4\%$: и $0,39 \times 10^3$ /мкл; $CD20^+ > 16,2$ и $0,3 \times 10^3$ /мкл) являются прогностическим критерием хронизации HCV-инфекции.

Полученные результаты исследования дают возможность сделать следующие выводы.

1. Специфический иммунный ответ на антигенные детерминанты HCV зависит от сроков и формы заболевания. Наличие в периферической крови больных анти-HCV NS3 и отсутствие анти-HCV NS4, анти-HCV NS5 является важным диагностическим критерием ОГС. Присутствие в периферической крови больных анти-HCV NS4,

анти-HCV NS5 следует использовать в качестве маркеров хронизации HCV-инфекции.

2. Иммунные нарушения у больных ОГС в периоде разгара характеризуются дисбалансом клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета, что проявляется недостаточностью $CD3^+$, $CD4^+$, ИРИ, гиперпродукцией лимфоцитов $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, ЦИК и IgM. Одновременно происходят изменения и в цитокиновом статусе, характеризующиеся гиперпродукцией ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10. Период клинико-биохимической ремиссии по сравнению с периодом разгара ОГС у большинства больных характеризуется снижением $CD16^+$ лимфоцитов, уменьшением концентрации IgM (который остается повышенным по сравнению с показателями контрольной группы), а также повышением содержания IgG, сочетается с гиперпродукцией ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10. У больных ХГС происходит смещение баланса Th1/Th2 в сторону субпопуляций Th2, что проявляется уменьшением содержания лимфоцитов $CD3^+$, $CD4^+$, ИРИ, $CD25^+$, $CD16^+$, продукции ИЛ-2 и ИФН- γ с активацией гуморального звена и гиперпродукцией $CD20^+$ лимфоцитов, ЦИК, IgM, IgG и ФНО- α и ИЛ-4, ИЛ-10.

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови пациентов с HCV-инфекцией (M±m)

Группа пациентов	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	IPI	CD16 ⁺	CD20 ⁺	CD25 ⁺
Основная: пациенты с ОГС, период разгара (n = 30)	64,21±1,34 ^{1;2}	34,16±1,07 ^{1;2;3}	29,16±0,78 ³	1,17±0,06 ¹	16,61±0,6 ^{1;2;3}	16,91±0,47 ^{1;2;3}	21,40±0,92 ^{1;2;3}
пациенты с ОГС, период клинико- биохимической ремиссии (n = 30)	1,42±0,06 ^{1;2;3}	0,72±0,03 ^{1;2;3}	0,61±0,03 ³		0,36±0,02 ^{1;2;3}	0,34±0,02 ^{1;2;3}	0,46±0,03 ^{1;2;3}
пациенты с ОГС, период клинико- биохимической ремиссии (n = 30)	59,21±1,29 ¹	30,6±0,98 ¹	30,6±0,7	1,1±0,05 ¹	12,6±0,46 ¹	18,11±0,23 ¹	18,41±0,86 ¹
пациенты с ХГС (n = 60)	1,26±0,03	0,63±0,03 ¹	0,64±0,03	1,1±0,06 ¹	0,25±0,01 ¹	0,39±0,01 ¹	0,37±0,03 ¹
Контрольная (n = 20)	56,7±1,18 ¹	28,15±0,82 ¹	25,38±0,69 ¹	1,1±0,06 ¹	9,9±0,42 ¹	21,13±0,36 ¹	11,09±0,49 ¹
	1,16±0,04 ¹	0,59±0,02 ¹	0,51±0,02		0,17±0,03 ¹	0,46±0,04 ¹	0,22±0,01
	71,5±1,50	42,0±1,3 ¹	29,4±0,90		14,52±0,44	13,5±0,41	13,0±0,45
	1,63±0,08	0,84±0,05	0,58±0,09	1,46±0,10	0,3±0,01	0,27±0,02	0,25±0,05

¹ достоверная разница с показателями контрольной группы ($p < 0,05$);

² достоверная разница с показателями в период клинико-биохимической ремиссии ($p < 0,05$);

³ достоверная разница с показателями группы пациентов с ХГС ($p < 0,05$). То же в табл. 2.

Таблица 2

Уровни основных цитокинов, циркулирующих иммунных комплексов, Ig в сыворотке крови пациентов с HCV-инфекцией (M±m)

Группа пациентов	ФНП-α (пкг/мл)	IFN-γ (пкг/мл)	IL-2 (пкг/мл)	IL-4 (пкг/мл)	IL-10 (пкг/мл)	ЦИК (ед.)	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Основная: пациенты с ОГС, период разгара (n = 30)	67,51±3,1 ^{1;2;3}	100,5±8,67 ^{1;2;3}	137,4±10,96 ^{1;2;3}	25,64±1,04 ^{1;2;3}	30,5±1,97 ^{1;2;3}	13,96±0,48 ¹	2,30±0,18	1,98±0,11 ^{1;2;3}	11,52±1,20 ^{2;3}
пациенты с ОГС, период клинико-био- химической ремиссии (n = 30)	54,34±2,72 ^{1;2}	70,89±6,09 ^{1;2}	90,23±7,02 ^{1;2}	35,64±1,10 ^{1;2}	38,42±1,2 ^{1;2}	13,62±0,57 ¹	2,27±0,20	1,54±0,12 ¹	14,95±1,16 ¹
пациенты с ХГС (n = 60)	40,17±1,45 ¹	12,98±0,64 ¹	24,39±1,95 ¹	75,87±3,59 ¹	80,28±5,01 ¹	15,62±0,791	2,16±0,07	1,41±0,06 ¹	17,82±0,57 ¹
Контроль (n = 20)	25,42±2,02	21,62±1,20	40,62±2,06	18,72±0,66	23,77±2,14	10,0±1,30	2,23±0,61	0,99±0,27	11,58±0,90

3. Состояние иммунной регуляции у больных с HCV-инфекцией зависит от репликативной активности вируса, его генотипа, цитолитической активности ГС. Иммунный статус больных ХГС при репликативной активности возбудителя, подтвержденной выявлением HCV-РНК в крови, характеризуется вероятным снижением клеточных факторов, ИРИ, уровней ИФН- γ , ИЛ-2, что одновременно сопровождается достоверным повышением продукции гуморальных факторов иммунной системы, а также ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-10. У больных ОГС и ХГС с генотипом 3a HCV наблюдается преобладание клеточных факторов иммунной системы, а с генотипом 1b — гуморальных. В крови больных ХГС с возрастанием биохимической активности отмечается статистически достоверное снижение уровней клеточных иммунных показателей наряду с одновременным повышением показателей, характеризующих клеточное звено иммунитета.

4. Комплексное иммунологическое обследование больного позволяет дифференцировать обострения ХГС от ОГС. Сочетание низких уровней CD16⁺-лимфоцитов, CD25⁺-лимфоцитов, ИЛ-2, ИФН- γ с высокими уровнями ИЛ-4, ИЛ-10 и наличием анти-HCV NS4, NS5 говорит об обострении ХГС. Для ОГС характерны высокие уровни CD16⁺, CD25⁺, ИЛ-2, ИФН- γ , что сочетается с повышенными уровнями ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α , анти-HCV NS3 и отсутствием в крови больных анти-HCV NS4, NS5.

5. Разнонаправленная динамика иммунологических показателей существенно влияет на последствия болезни: отсутствие нормализации медиаторов иммунного ответа в периоде клинико-биохимической ремиссии является реальной угрозой хронизации процесса. Прогностически благоприятным фактором, влияющим на его завершение, является повышение уровня тех медиаторов, которые характеризуют адекватный иммунный ответ (ИЛ-2, ИФН- γ , CD4⁺, CD16⁺, CD25⁺).

Список литературы

1. Возианова Ж. И. Экспресс-определение некоторых маркеров вирусных гепатитов В и С / Ж. И. Возианова, О. А. Голубовская, Н. Ч. Корчинский // Лаб. диагностика.— 2005.— № 4.— С. 56–57.
2. Малый В. П. HCV-инфекция (острая и хроническая) / В. П. Малый, Т. Д. Звягинцева, С. П. Титовский.— К.: Б. и., 2005.— 292 с.
3. Ершова О. Н. Эпидемиология HCV-инфекции / О. Н. Ершова, И. В. Шахильдян // Гепатологический форум.— 2006.— № 1.— С. 6–9.
4. Bowen D. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection / D. G. Bowen, C. M. Walker // Nature.— 2005.— Vol. 436.— P. 946–952.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОРЕГУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

О. В. ГОЛОЛОБОВА

Подано результати дослідження клініко-патогенетичної ролі змін імунологічної регуляції при гепатиті С. Дано комплексний аналіз показників клітинного та гуморального імунітету, динаміки рівнів медіаторів імунної відповіді в оцінці реакції організму на HCV-інфекцію, прогнозуванні наслідків хвороби. Зазначено особливості імунного статусу з урахуванням генотипу вірусу, перебігу, реплікативної та біохімічної активності гепатиту С. Розроблено критерії прогнозування перебігу та наслідків гострого гепатиту С.

Ключові слова: гострий і хронічний гепатит С, імунна регуляція, цитокіни, субпопуляційний склад лімфоцитів.

THE FEATURES OF IMMUNE REGULATION IN PATIENTS WITH HCV INFECTION

O. V. GOLOLOBOVA

The findings of investigation of clinical and pathogenic role of the changes in immune regulation in patients with hepatitis C are presented. The indices of cellular and humoral immunity as well as the dynamics of the levels of immune response mediators are analyzed for assessment of the organism reaction to HIV infection and prognosis of the disease consequences. Immune status features considering the virus genotype, course, replicative and biochemical activity of hepatitis C are described. Criteria for prognosis of the course and outcomes of acute hepatitis C were worked out.

Key words: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, immune regulation, cytokines, lymphocyte subpopulation.

Поступила 24.06.2015