

УДК 615.15-052:616.36-002-002.6

DOI: 10.14427/jipai.2021.2.18

## Особенности иммунного статуса при хроническом гепатите С у больных с лимфопролиферативными заболеваниями

В.И. Шардаков, Е.Л. Назарова, Э.Е. Сухорукова, И.А. Докшина

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

### Features of the immune status in chronic hepatitis C in patients with lymphoproliferative diseases

V.I. Shardakov, E.L. Nazarova, J.E. Suchorukova, I.A. Dokshina

The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia

#### Аннотация

Опухолевая трансформация иммунокомпетентных клеток у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) приводит к формированию вторичной иммунной недостаточности, что повышает у них частоту инфекционных осложнений. Способствует ли наличие вируса гепатита С (HCV) и формирование хронического гепатита (ХГС) дальнейшему ослаблению их иммунореактивности – эти вопросы остаются малоизученными.

*Целью* настоящей работы являлось раскрытие закономерностей формирования ХГС у больных ХЛПЗ с подробным анализом иммунных нарушений, сопутствующих хронизации вирусного гепатита С.

Проведена сравнительная оценка иммунологических и биохимических показателей у 110 больных ХЛПЗ (85 – хронический лимфолейкоз, 25 – неходжкинская лимфома), которые были поделены на две группы: I группа – с наличием маркеров вируса гепатита С (n=20) и II группа – 90 пациентов, негативных по HCV. Для выявления межгрупповых различий использовали метод непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни.

*Результаты.* Найдено, что группа инфицированных HCV пациентов представлена более молодыми лицами по сравнению с неинфицированными больными (медиана возраста – 44 года vs. 60 лет,  $p=0,004$ ). При анализе состояния иммунной системы выявлено, что независимо от наличия хронического гепатита С, у всех больных наблюдался дефект клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Степень иммунной недостаточности не имела прямой зависимости от вирусного поражения печени. Более того, при наличии HCV-инфекции наблюдалось усиление микробицидной активности нейтрофилов, а также усиление экспрессии CD95+ на лимфоидных клетках. Уровни цитокинов при контаминации HCV колебались разнонаправленно. Наблюдалось повышение уровня АЛТ в группе больных с HCV.

#### Summary

Tumor transformation of immunocompetent cells in patients with chronic lymphoproliferative diseases (CLPD) leads to the formation of secondary immune deficiency, which increases the prevalence of infectious complications. Whether the presence of hepatitis C virus (HCV) and the formation of chronic hepatitis (HCV) further weaken the immunoreactivity of the patient, remains poorly understood.

*The purpose* of this work was to reveal the patterns of HCV formation in patients with CLPD with a detailed analysis of immune disorders associated with the chronicity of viral hepatitis C.

Another aim of the study was to disclose the patterns of HCV formation in patients with CLP with a detailed analysis of immune disorders associated with the chronicity of viral hepatitis C. The comparative assessment of immunological and biochemical parameters was carried out in 110 patients with HCV (85 – chronic lymphocytic leukemia, 25 – non-Hodgkin lymphoma), with the presence of hepatitis C virus markers (n=20) and 90 patients negative for HCV. To identify intergroup differences, the method of nonparametric statistics was used: the Mann-Whitney criterion.

*Results.* It was found that the group of HCV-infected patients is represented by younger persons compared to uninfected patients (median age – 44 years vs. 60 years,  $p=0.004$ ). Analyzing the state of the immune system, we have revealed that regardless of the presence of chronic hepatitis C, all patients had a defect in both cellular and humoral immunity. The degree of immune deficiency did not have a direct dependence on viral liver damage. Moreover, in the presence of HCV infection, there was an increase in the microbicidal activity of neutrophils, as well as an increase in the expression of CD95+ on lymphoid cells. Cytokine levels during HCV contamination fluctuated in different directions. There was an increase in the level of ALT in the group of patients with HCV. *Findings.* The formation of immune deficiency in patients with CLPD is largely associated with the presence of oncopathology

**Выводы.** Формирование иммунной недостаточности у больных ХЛПЗ в большей степени связано с наличием онкопатологии и практически не зависит от наличия хронического гепатита С.

### **Ключевые слова**

Вирус гепатита С (HCV), гемобластозы, иммунный ответ, цитокины, хронический гепатит С, биохимические показатели.

### **Введение**

Наличие HCV-инфекции у гематологических больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) является одной из актуальных проблем клинической медицины, требующей своего внимания. Это связано с тем, что на фоне вторичной иммунной недостаточности, постоянно присутствующей при ХЛПЗ, наличие HCV в короткие сроки приводит к развитию хронического гепатита С (ХГС) [1]. По данным литературы, у пациентов с заболеваниями системы крови частота вирусных гепатитов колеблется от 8 до 21%. Авторы отмечают, что выявление активного вирусного гепатита С влияет на проводимую терапию онкогематологических заболеваний (могут отодвигаться сроки трансплантаций костного мозга и т.д.) [2].

Применение современных методов молекулярной и клеточной биологии позволило значительно расширить имеющиеся представления о биологии HCV. Так, установление факта его репликации помимо печени в мононуклеарных и полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови больных объяснило природу ряда внепеченочных проявлений инфекции, в частности, создание внепеченочного резервуара HCV, который может служить источником реактивации вирусного гепатита после прекращения противовирусной терапии. Вместе с тем, остаются не до конца раскрытыми многие вопросы, касающиеся патогенеза вирусных гепатитов, особенно их прогрессирования при проведении химиотерапии у больных с заболеваниями системы крови [3].

В свете последних данных, выявлена ведущая роль апоптоза в развитии острых и хронических вирусных гепатитов. В настоящее время рассматриваются два механизма, с помощью которых вирусы гепатитов теоретически могут активировать апоптоз: 1) непосредственное проапоптотическое действие специфических вирусных белков, образующихся в процессе репликации вируса – X белка HBV и core-белка HCV; 2) повышение

and practically does not depend on the presence of chronic hepatitis C.

### **Keywords**

Hepatitis C virus (HCV), hemoblastosis, immune response, cytokines, chronic hepatitis C, biochemical indicators.

экспрессии на клеточной мембране рецепторов, через которые передается сигнал к индукции апоптоза, например, через Fas-рецептор, что приводит к увеличению чувствительности гепатоцитов к различным проапоптотическим стимулам, в частности, к ФНО- $\alpha$ . Второй и, возможно, наиболее существенный механизм гибели инфицированных гепатоцитов – апоптоз в результате клеточного иммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами. Исследования последних лет подтверждают ведущую роль Т-лимфоцитов не только в клиренсе вируса, но и в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+ клетки) вызывают апоптоз инфицированных клеток с помощью перфорин-гранзимового комплекса и через систему Fas/FasL в результате взаимодействия растворимого или экспрессированного на поверхности активированных лимфоцитов FasL с Fas-рецептором клеток-мишеней [4].

В этой связи важным является оценка состояния иммунного статуса у больных ХЛПЗ при формировании у них ХГС, поскольку иммунная система активно регулирует процессы апоптоза в гепатоцитах при вирусных гепатитах. Уже отмечалось, что цитотоксические Т-лимфоциты способны влиять на скорость апоптоза в гепатоцитах, вплоть до его молниеносного течения. Клетки сами могут воздействовать на клеточную мембрану гепатоцитов, вызывая апоптоз, или высвобождают ИФН- $\gamma$ , обладающий проапоптотическим и гепатотоксическим действием. В зоне апоптоза в печени всегда наблюдается моноцитарная реакция, поскольку переваривание остатков апоптотической дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) происходит с помощью этих клеток. Подавление апоптоза белковыми молекулами вирусов способствует в дальнейшем объединению вируса с геномом хозяина и хронизации процесса. Так, результаты некоторых исследований свидетельствуют о повышенном количестве CD95+-клеток в супернатантах биоптатов печени у больных при переходе острой

стадии в хроническую форму HCV-инфекции [5]. Это наглядно указывает на существенную роль механизмов программированной гибели клеток в патогенезе хронической HCV-инфекции. Снижение апоптотической активности в гепатоцитах косвенно свидетельствует о дисфункции иммунной системы (в частности, низкой активности или снижении числа CD8+ клеток) по мере прогрессирования болезни.

Несмотря на довольно большое число исследований, направленных на установление роли моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) в патогенезе различных патологических состояний, вклад этого хемокина в развитие ХГС не исследован. Приводятся данные, что MCP-1 способствует быстрому формированию фиброза и определяет тяжесть воспаления печени при ХГС [6]. Учитывая ключевую роль MCP-1 в межклеточных взаимодействиях, оценка данного фактора достаточно важна для понимания особенностей течения хронического ВГС у гематологических больных.

Таким образом, на основании приведённых данных можно заключить, что состояние иммунной системы у онкогематологических больных во многом предопределяет скорость формирования хронических вирусных гепатитов. Так, сбои в иммунореактивности пациентов, затрагивающие не только количественный состав иммунокомпетентных клеток, но и регуляторное звено (активность цитокинов/хемокинов), приводят к персистенции HCV и хронизации острого гепатита С, что влияет на клиническое течение, терапию и прогноз ХЛПЗ.

Целью настоящей работы являлось раскрытие закономерностей формирования ХГС у больных ХЛПЗ с подробным анализом иммунных нарушений, сопутствующих хронизации вирусного гепатита С.

### Материал и методы

Исследования проведены у 110 больных с ХЛПЗ (85 – хронический лимфолейкоз, 25 – неходжкинская лимфома), которые были разделены на две группы: в I группу (20 пациентов) включены лица, у которых более 6 месяцев в периферической крови тестировались антитела к вирусу гепатита С (HCVAb) (ООО «ЛиТех»), а также методом ПЦР у них выявлялась РНК HCV с колебаниями от  $2,6 \times 10^5$  до  $6,2 \times 10^6$  МЕ/мл (ООО «Вектор-Бест»). Во II группу вошли 90 больных без наличия маркеров вируса гепатита С. В лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии КНИИГиПК определяли

количественный состав основных субпопуляций лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD20-, CD25- и CD95-антигенам (ООО «Вектор-Бест»). С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке периферической крови больных оценивали уровни иммуноглобулинов классов А, М, G; концентрацию MCP-1, а также ряда цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Для изучения факторов врожденного иммунитета оценивали бактерицидную активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ), а также фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарный индекс (ФИ) в тесте с поглощением частиц латекса. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови пациентов определяли методом селективной преципитации комплексов «антиген-антитело» с последующим фотометрическим определением плотности преципитата. Среди биохимических показателей были проанализированы уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В качестве группы сравнения использованы результаты обследования иммунного статуса 50 здоровых людей – доноров крови и её компонентов, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

### Обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows (2017, версия 12.0) и пакета программ Microsoft Excel (2015). Применялся расчет медианных значений, нижнего (25%) и верхнего (75%) перцентилей, средних арифметических значений, а также ошибки среднего. Для выявления межгрупповых различий использовали метод непараметрической статистики: критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена с расчетом коэффициента корреляции ( $r$ ).

### Результаты и обсуждение

При оценке возрастного состава обследованных больных обращало внимание, что группа с наличием ХГС оказалась представленной более молодыми лицами (медиана возраста – 44 года и 60 лет, соответственно,  $p=0,004$ ).

В работе проведен комплексный анализ состояния иммунной системы, включающий характеристику клеточного, гуморального и факторов врожденного иммунитета. Полученные данные представлены в таблице 1.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что относительное содержание CD3+лимфоцитов снижено в обеих группах больных по сравнению с данными группы здоровых лиц. Снижение процентного количества CD3-лимфоцитов связано с самим опухолевым процессом (преобладал В-клеточный пул клеток), а также возможным влиянием проводимой таргетной химиотерапии на Т-клеточное звено иммунитета. С.С. Бессмельцев, указывая факторы риска инфекционных осложнений при опухолевых заболеваниях системы крови, также основными считает выраженную опухолевую инфильтрацию костного мозга и проведение высокодозной химиотерапии [7].

В I группе больных процент CD4+ лимфоцитов оказался выше, чем в группе пациентов без наличия маркеров HCV. Возможно, за счет увеличения доли регуляторных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg, число которых возрастает в периферической крови и печени при HCV [8]. Содержание CD8+ клеток, запускающих апоптоз гепатоцитов, и значение величины индекса CD4/CD8 статистически значимых отличий не имели.

Концентрация ЦИК в I группе пациентов была выше, чем во II группе ( $p=0,05$ ) и превы-

шала показатели практически здоровых лиц. При оценке функциональной активности нейтрофилов было установлено, что показатели фагоцитарной активности клеток в обеих группах были достоверно ниже по сравнению с данными практически здоровых лиц, и они не имели межгрупповых отличий. Однако микробицидная активность нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте оказалась выше в группе больных с маркерами HCV ( $p=0,05$ ).

При оценке уровней сывороточных иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение концентрации IgG в обеих группах больных по сравнению с данными группы сравнения. У пациентов I группы прослеживалась тенденция к более высокому содержанию IgA и IgM по сравнению с показателями II группы.

Готовность лимфоцитов периферической крови к апоптозу оценивалась по экспрессии на клетках антигена CD95+. Результаты исследований представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, экспрессия маркера CD95+ на лимфоидных клетках оказалась достоверно выше в группе больных гемобластозами, имевших ХГС, что согласуется с результатами других авторов [9], которые также наблюдали усиление процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток при ХГС.

При вирусных гепатитах биохимические исследования позволяют выявить косвенные признаки проявления синдрома цитолиза гепа-

**Таблица 1. Характеристика показателей иммунитета у обследованных лиц**

| Показатель           | I группа<br>(n=20) | II группа<br>(n=90) | Группа сравнения<br>(n = 50) |
|----------------------|--------------------|---------------------|------------------------------|
| CD3+-клетки, %       | 51,7±4,19***       | 50,6±8,48 **        | 63,9±4,27                    |
| CD4+-клетки, %       | 37,5±2,31*         | 28,6±2,57 **        | 38,0±4,34                    |
| CD8+-клетки, %       | 18,2±0,97          | 18,5±2,63           | 19,1±0,45                    |
| CD4+/CD8+            | 1,7±0,28           | 1,6±0,25            | 1,8±0,06                     |
| IgA, г/л             | 0,9±0,23           | 0,5±0,34**          | 2,0±0,18                     |
| IgG, г/л             | 6,1±1,32***        | 7,9±2,98**          | 13,0±0,54                    |
| IgM, г/л             | 1,5±0,41           | 0,8±0,63            | 1,9±0,14                     |
| ФАН, %               | 59,5±3,56***       | 59,7±7,11**         | 74,5±2,1                     |
| ФИ, ед.              | 11,2±0,1           | 9,63±0,83           | 12,2±0,7                     |
| НСТ спонтанный, %    | 17,9±2,35*         | 11,8±3,06           | 12,4±0,9                     |
| НСТ стимулирован., % | 25,8±2,19          | 19,3±3,88           | 27,3±1,56                    |
| Индекс стимуляции    | 1,5±0,09           | 1,7±0,13            | 2,2±0,1                      |
| ЦИК, ед. опт. пл.    | 0,281±0,04 ***     | 0,210±0,01*         | 0,241±0,017                  |
| CD16+- клетки, %     | 23,3±3,52          | 20,6±2,85           | 24,4±3,26                    |
| CD25+- клетки, %     | 21,1±3,28          | 20,4±2,26           | 19,4±2,76                    |

Примечание. Различия достоверны при  $p<0,05$ ; \* - между показателями групп пациентов, \*\* - между показателями 2 группы и группы сравнения, \*\*\* - между показателями 1 группы и группы сравнения.

тоцитов. Результаты биохимических исследований представлены в таблице 3.

Анализ биохимических данных показал, что в группе больных с наличием ХГС концентрация АЛТ превышала аналогичный показатель у пациентов без наличия инфекции, а также лиц группы сравнения. Согласно данным литературы, повышение уровня АЛТ косвенно свидетельствует о развитии синдрома цитолиза гепатоцитов [10], поэтому нельзя исключить проявления данного синдрома у пациентов первой группы.

Одной из особенностей, характерных для больных II группы, являлось то, что у них сывороточная концентрация прямого билирубина превосходила его уровень у инфицированных больных. Содержание ЛДГ у этой группы пациентов также было выше, чем у доноров и пациентов с маркерами HCV.

Следовательно, оценка биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени у больных ХЛПЗ, с учетом наличия или отсутствия HCV, выявила некоторую информативность определения активности АЛТ как маркера цитолиза гепатоцитов. В целом слабая корреляционная зависимость биохимических показателей от наличия у пациентов HCV инфекции связана, скорее всего, с тем, что при гемобластозах активность печеночных ферментов повышается, в том числе за счет развития гепатотоксичности при проведении полихимиотерапии. В этой связи вариабельность активности трансфераз не всегда отражает

степень цитолитического синдрома при ХГС. Можно согласиться с данными литературы, что оптимальным режимом в оценке функционального состояния печени у онкогематологических больных считается проведение мониторинга функциональных проб печени на протяжении 2–4 недель [11].

При оценке корреляционной зависимости уровней цитокинов у больных ХЛПЗ, имевших ХГС, и без признаков HCV-инфекции, было обследовано 60 пациентов. В I группу вошли 20 пациентов с наличием вирусного гепатита С; 2 группу составили 40 больных без признаков инфицирования HCV. При этом рассчитывали значения медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) перцентилей. Результаты комплексной оценки содержания сывороточных цитокинов представлены в таблице 4.

При анализе полученных данных видно, что в группе гематологических больных с сочетанным ХГС наблюдалось более низкое содержание MCP-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, и TNF- $\alpha$ , наряду с более высокими концентрациями сывороточных IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . В то же время в литературе приводятся данные, что у больных ХГС наблюдается достоверное повышение в крови уровня MCP-1 по сравнению с группой практически здоровых лиц [12]. Авторы связывают повышение содержания MCP-1 со стимуляцией опосредованного макрофагами воспалительного ответа при хронической вирусной инфекции, когда воспалительные и некротические процессы наиболее выражены.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика экспрессии CD95+ на лимфоидных клетках**

| Исследуемый показатель | I группа<br>(n=20) | II группа<br>(n = 90) | Группа сравнения<br>(n=50) |
|------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------|
| CD95+-клетки, %        | 26,4 $\pm$ 4,56*   | 20,0 $\pm$ 3,72       | 18,7 $\pm$ 0,57            |

Примечание: \* - различия показателя достоверны при  $p < 0,05$  между показателями больных I и II групп, а также группы сравнения.

**Таблица 3. Биохимические показатели у больных ХМПЗ**

| Показатель                 | I группа<br>(n=20)   | II группа<br>(n=90) | Группа сравнения<br>(n=50) |
|----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|
| АСТ, ед/л                  | 35,0 $\pm$ 4,40**    | 34,2 $\pm$ 2,30***  | 22,3 $\pm$ 4,50            |
| АЛТ, ед/л                  | 35,5 $\pm$ 13,80* ** | 19,9 $\pm$ 0,45     | 12,6 $\pm$ 6,10            |
| Билирубин общий, мкмоль/л  | 16,2 $\pm$ 1,72      | 17,0 $\pm$ 0,62     | 12,4 $\pm$ 3,13            |
| Билирубин прямой, мкмоль/л | 1,9 $\pm$ 0,43       | 3,3 $\pm$ 0,35*     | 2,18 $\pm$ 0,43            |
| ЛДГ, ед/л                  | 434,8 $\pm$ 45,70*   | 621,0 $\pm$ 2,23*** | 301,3 $\pm$ 22,22          |
| ЩФ, ед/л                   | 158,5 $\pm$ 32,50    | 172,2 $\pm$ 0,44    | 183,4 $\pm$ 14,90          |

Примечание: \* - достоверность различия показателей в группах больных ( $p < 0,05$ ); \*\* - достоверность различия показателей группы инфицированных больных и групп сравнения ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - достоверность различия показателей в группе неинфицированных больных и группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

У инфицированных больных более низкий уровень МСР-1, вероятно, обусловлен невысокой активностью воспаления в печени и отсутствием признаков реактивации вируса, что подтверждается снижением концентраций провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-18 и TNF- $\alpha$ ). Можно полагать, что более высокие уровни IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у пациентов с ХГС являются типичным отражением стимуляции иммунокомпетентных клеток антигенами вирусной природы.

Для выяснения роли МСР-1 в реализации эффекторных функций иммунной системы при наличии ХГС была исследована степень корреляции иммунологических показателей с уровнем МСР-1 в 1 группе пациентов (табл. 5).

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что уровень МСР-1 в сыворотке периферической крови больных с ХГС достоверно коррелировал с концентрацией IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ . Следовательно, чем ниже активность воспаления в печени при HCV инфекции, тем

**Таблица 4. Уровни цитокинов у больных ХМПЗ с учетом наличия HCV**

| Показатель            | 1 группа (n=20)       | 2 группа (n=40)     |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| МСР-1, пг/мл          | 116,1 (82,2-168,9) *  | 142,8 (115,0-227,6) |
| IL-1 $\beta$ , пг/мл  | 0,5 (0,2-1,3) *       | 0 (0-0,4)           |
| IL-2, пг/мл           | 0 (0-6,6) *           | 5,1 (1,5-12,0)      |
| IL-4, пг/мл           | 0 (0-0,4) *           | 1,3 (0,9-1,7)       |
| IL-6, пг/мл           | 2,8 (2,0-7,2) *       | 4,7 (2,8-8,8)       |
| IL-8, пг/мл           | 12,6 (6,1-29,2)       | 8,3 (5,9-14,0)      |
| IL-10, пг/мл          | 0,1 (0-13,6) *        | 16,9 (10,8-24,7)    |
| IL-17, пг/мл          | 0,2 (0-1,2)           | 0 (0-0,1)           |
| IL-18, пг/мл          | 206,3 (150,0-348,1) * | 446,4 (291,0-752,6) |
| IFN- $\alpha$ , пг/мл | 27,9 (26,7-29,6) *    | 16,3 (15,6-17,4)    |
| IFN- $\gamma$ , пг/мл | 21,3 (20,4-22,3) *    | 2,8 (0,4-8,6)       |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 2,4 (1,7-4,9) *       | 6,3 (5,4-9,2)       |

Примечание: \* - достоверность отличий показателя в группах при  $p < 0.05$ .

**Таблица 5. Корреляция концентрации МСР-1 с показателями иммунной системы у больных ХГС**

| Исследуемый показатель | Коэффициент корреляции показателя с уровнем МСР-1 (r) | Точное значение p |
|------------------------|---|-------------------|
| IL-1 $\beta$ , пг/мл   | $r = 0,36^*$  | 0,0288            |
| IL-2, пг/мл            | $r = 0,29$  | 0,0867            |
| IL-4, пг/мл            | $r = 0,25$  | 0,2421            |
| IL-6, пг/мл            | $r = 0,37^*$  | 0,0233            |
| IL-8, пг/мл            | $r = 0,35$  | 0,0657            |
| IL-10, пг/мл           | $r = 0,46^*$  | 0,0040            |
| IL-17, пг/мл           | $r = 0,22$  | 0,2021            |
| IL-18, пг/мл           | $r = 0,31$  | 0,0624            |
| IFN- $\alpha$ , пг/мл  | $r = -0,13$   | 0,5933            |
| IFN- $\gamma$ , пг/мл  | $r = 0,18$  | 0,3062            |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл  | $r = 0,51^*$  | 0,0044            |
| CD3+-лимфоциты, %      | $r = -0,04$   | 0,8850            |
| CD4+-лимфоциты, %      | $r = -0,09$   | 0,7112            |
| CD8+-лимфоциты, %      | $r = 0,17$  | 0,4899            |
| CD25+-лимфоциты, %     | $r = 0,30$  | 0,2080            |
| CD20+-лимфоциты, %     | $r = -0,56^*$   | 0,0137            |
| CD16+-лимфоциты, %     | $r = -0,09$   | 0,7171            |
| CD95+-лимфоциты, %     | $r = 0,09$  | 0,7073            |

Примечание. \* - достоверность связи уровня МСР-1 и исследуемого показателя при  $p < 0.05$ .

менее выражены и системные воспалительные реакции. Найдена также и обратная взаимосвязь содержания МСР-1 и числа CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Таким образом, получены новые данные о концентрациях регуляторных цитокинов у больных ХЛПЗ, в том числе и при наличии у них хронического вирусного гепатита С.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что у онкогематологических больных, независимо от наличия у них HCV-инфекции, наблюдался комбинированный иммунодефицит с поражением клеточного звена иммунной системы (снижение относительного числа Т-лимфоцитов), гуморального звена (снижение содержания некоторых сывороточных иммуноглобулинов) и факторов врожденного иммунитета (ослабление фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови).

Некоторые особенности иммунитета, найденные в группе больных с ХГС, заключались в усилении кислородзависимой биоцидности нейтрофилов, а также в увеличении числа лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95<sup>+</sup>.

### Литература

1. Шардаков В.И., Сухорукова Э.Е., Шерстнев Ф.С. Этиология и патогенез вирусных гепатитов В и С у онкогематологических больных: учебное пособие. Пермь: 2013, 88 с.
2. Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Вирусные гепатиты В и С у пациентов, нуждающихся в трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток. Гематология и трансфузиология. 2020; Т.65. №1: 125.
3. Ярославцева Н.Г., Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Грумбова Л.О. и др. Вирусная нагрузка при различных генотипах вируса гепатита С у больных заболеваниями системы крови и доноров. Вестник гематологии. 2014; Т.Х. №4: 64–65.
4. Шардаков В.И., Сухорукова Э.Е. Биологическое и клиническое значение проявлений апоптоза у людей. Киров: 2019, 78 с.
5. Li-Weber M., Laur O., Dern K. et al. T-cell activation-induced and HIV tat –enhanced CD95 (APO-1/Fas) ligand transcription involves NF- $\kappa$ B. Eur.J.of Immunology.2000.V.30: 661-670.
6. Назарова Е.Л., Шардаков В.И., Сухорукова Э.Е., Загоскина Т.П. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 и цитокины у пациентов с гемобластомами и сопутствующей инфекцией ВГС. Новости «Вектор-Бест». 2012; №4: 7-9.

### Сведения об авторах:

Шардаков Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор; ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России». Эл.почта: vic-shardakov@mail.ru. Тел. (8332) 54-21-64.

Назарова Елена Львовна – кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России».

Сухорукова Эмилия Евгеньевна- кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФМБА «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России».

Докшина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России».

При оценке уровней цитокинов обнаружено, что у пациентов, имевших в сочетании вирусный гепатит С, наблюдалось более низкое содержание МСР-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- $\alpha$  параллельно с повышением концентрации сывороточных IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , что является типичным отражением стимуляции иммунокомпетентных клеток антигенами вирусной природы и свидетельствует о сохранении адекватного иммунного ответа на вирусную контаминацию.

### Выводы

1. У больных ХЛПЗ в основе вторичной иммунной недостаточности выявлено несколько составляющих: дефект клеточного (снижение относительного содержания CD3<sup>+</sup>-клеток) и гуморального (низкая концентрация IgG и IgA) иммунитета. Кроме этого ослаблена фагоцитарная активность нейтрофилов.
2. При наличии HCV инфекции и становлении ХГС у пациентов не наблюдалось значимых отклонений показателей иммунореактивности. У них выявлены повышение концентрации АЛТ, рост числа CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов и дисбаланс уровней цитокинов.

7. Бессмельцев С.С. Инфекционные осложнения при опухолевых заболеваниях системы крови. Вестник гематологии. 2016; №4: 24-27.

8. Полищук Н.Н., Камышный А.М. Влияние кишечного микробиома на прогрессию вирусных гепатитов. Инфекция и иммунитет 2016; 6 (4): 325-334.

9. Сомова А.М., Беседнова Н.Н., Плехова Н.Г. Апоптоз и инфекционные болезни. Инфекция и иммунитет. 2014; Т.4. №4: 303-318.

10. Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Интерпретация биохимического анализа крови при патологии печени. Синдром цитолиза. Практика педиатра. 2017; №6: 8.

11. Karimov K., Azimova S., Iriskulov B. Immunogenetic aspects of pathogenesis of chronic HCV infection (review). European Medical, Health and Pharmaceutical. 2012; 14:18-20.

12. Zaki M.E.S., Auf F.A., Ghawalby N.A., Saddal N.M. Clinical significance of serum soluble Fas, Fas Ligand and Fas in intrahepatic lymphocytes in chronic hepatitis C. Immunological Investigation. 2008; №37: 163-170.