

**УДК 616.36-004**

**Мирхайдаров Равиль Шамилович**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,  
Научно-исследовательский лечебно-оздоровительный центр

«Здоровье и Долголетие»

[mira\\_2002@mail.ru](mailto:mira_2002@mail.ru)

**Валишин Дамир Асхатович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с  
курсом ИДПО,

Башкирский государственный медицинский университет

[Infectio4@bashgmu.ru](mailto:Infectio4@bashgmu.ru)

**Кильдебекова Раушания Насгутдиновна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры мобилизационной  
подготовки здравоохранения и медицины катастроф,

Башкирский государственный медицинский университет

[Kaf.mpz-mk@yandex.ru](mailto:Kaf.mpz-mk@yandex.ru)

**Саяхов Рустэм Фанилович**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры мобилизационной  
подготовки здравоохранения и медицины катастроф,

Башкирский государственный медицинский университет

[Kaf.mpz-mk@yandex.ru](mailto:Kaf.mpz-mk@yandex.ru)

**Ravil Sh. Mirkhaydarov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Research Medical and  
Wellness Center "Health and Longevity"

[mira\\_2002@mail.ru](mailto:mira_2002@mail.ru)

**Damir A. Valishin**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases  
with the EITI course Bashkir State Medical University

[Infectio4@bashgmu.ru](mailto:Infectio4@bashgmu.ru)

**Raushania N. Kildibekova**

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Mobilization  
Training of Health Care and Disaster Medicine Bashkir State Medical  
University

[Kaf.mpz-mk@yandex.ru](mailto:Kaf.mpz-mk@yandex.ru)

**Rustam F. Sayakhov**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Mobilization of  
Health Care and Disaster Medicine Bashkir State Medical University

[Kaf.mpz-mk@yandex.ru](mailto:Kaf.mpz-mk@yandex.ru)

**Клинико-иммунологическая характеристика больных HCV-  
ассоциированным циррозом печени**

**Clinical and immunological characteristics of patients with**

## HCV-associated liver cirrhosis

**Аннотация.** Авторами данной публикации представлены материалы проведенного ими обследование 262 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени стадий А и В по Чайлд-Туркотт-Пью. Результаты биохимического исследования сыворотки крови выявили у всех пациентов признаки мезенхимального воспаления, внутрипеченочного холестаза и цитолиза. Показатели концентрации цитокинов в крови также отражали наличие вялотекущей воспалительной реакции с активацией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-6 в 2,2 раза, ФНО в 3,5 раз, ИЛ-10 в 2,7 раз превышал таковой в контрольной группе. По данным иммунограммы у больных циррозом печени наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на 22,03%, уменьшение иммунорегуляторного индекса на 21%, увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ на 36,4%, что отражало картину вялотекущего продуктивного воспаления на фоне истощения регуляции иммунной системы.

**Ключевые слова:** цирроз печени, иммунология

**Annotation.** 262 patients with HCV-associated cirrhosis of the liver of stages A and B according to Child-Turcott-Pugh were examined. The results of a biochemical study of blood serum revealed signs of mesenchymal inflammation, intrahepatic cholestasis and cytolysis in all patients. The indicators of cytokine concentration in the blood also reflected the presence of a sluggish inflammatory reaction with the activation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines: the level of IL-6 was 2.2 times, TNF 3.5 times, and IL-10 2.7 times higher than that in the control group. According to the immunogram, patients with cirrhosis of the liver showed a decrease in the phagocytic activity of neutrophils by 22.03%, a decrease in the immunoregulatory index by 21%, and an increase in the number of lymphocytes expressing CD95+ by 36.4%, which reflected the picture of sluggish productive inflammation against the background of depletion of the immune system regulation.

**Key words:** liver cirrhosis, immunology

**Актуальность.** Цирроз печени (ЦП) является важной социальной и медицинской проблемой как одна из причин снижения и потери трудоспособности среди лиц молодого и зрелого возраста[5]. Особую актуальность имеет рост заболеваемости циррозом печени вследствие хронического гепатита С(ХГВС)[1]. На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) доминирует ХГВС со стертой клинической картиной и бессимптомным носительством, в результате диагноз устанавливается на стадии активного формирования фиброза печени, за короткое время переходящего в цирроз. Особый интерес представляет изучение патогенеза ЦП с клинико-иммунологических позиций [3; 4; 8].

По данным многих исследователей, высокая частота (50-85%) развития HCV-ассоциированного ЦП обусловлена «ускользанием» вирусов от иммунного надзора [10; 11]. Механизмы этого феномена до сих пор четко не установлены. Предполагается, что центральную роль в элиминации вируса гепатита С играет Т-звено иммунитета [8]. Вирус гепатита С (HCV) поражает не только гепатоциты, но и другие клетки-мишени, в частности, лимфоциты, что приводит к угнетению их функциональных возможностей и длительной персистенции вируса в организме [2; 8; 11]. Существенное значение в поддержании патологического процесса у больных придается недостаточности CD4+ лимфоцитов и дисбалансу цитокинов [4; 6; 7; 9]. В настоящее время нет единого мнения о клиническом течении ЦП, а механизмы развития патологического процесса нуждается в уточнении.

**Цель исследования:** оценить клинико–иммунологическую характеристику больных ЦП для разработки новых медицинских технологий реабилитации.

#### **Материал и методы.**

В течение 2015 – 2020 гг на базе ГБУЗ Республиканской клинической инфекционной больницы №4 проводилось наблюдение 426 пациентов с ЦП вирусной этиологии, из них у 338 был HCV-ассоциированный цирроз печени.

При диагностике учитывали совокупность эпидемиологических, инструментальных и клинико-лабораторных данных: обнаружение анти-HCV: core(+) ns3-5 (+) методом иммуно-ферментного анализа, РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-систем ЗАО Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) и ЗАО «ДНК-технология» (Москва, Россия). Проводили биохимический анализ крови с определением маркеров поражения печени; иммунологическое исследование: определение популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови с использованием моноклональных антител, реакцию бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА), оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов и кислород-зависимый метаболизм в тесте с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями Хельсинской декларации (2000 г) на основании разрешения этического комитета Башкирского государственного медицинского университета, с письменного добровольного информированного согласия пациентов.

Степень печеночно-клеточной недостаточности оценивалась в соответствии с классификацией Чайлд-Туркотт-Пью: у 134 человек диагностировали ЦП класса А, у 128 класса В и у 76 – класса С. В исследование были включены 262 пациента с верифицированным диагнозом HCV-ассоциированного ЦП в стадии А и В по Чайлд-Туркотт-Пью.

#### **Результаты исследования.**

Клиническое течение HCV-ассоциированного ЦП проявлялось широким спектром форм: от бессимптомных 49(18,7%), пациенты не имели субъективных и объективных признаков заболевания, до манифестных 196(37,8%), у которых были клинико-лабораторные показатели активности процесса. При тщательном сборе анамнеза выяснилось, что 40,6% лиц отмечали признаки заболевания, но не обращались в поликлинику. Тем не менее, примерно у 18,7% пациентов антитела к HCV были впервые выявлены при рутинном обследовании в поликлинике, не связанном с жалобами и симптомами основного заболевания. Ретроспективный анализ показал, что при своевременном выявлении и прохождении лечения наблюдалось медленное прогрессирование заболевания с минимальной активностью цирроза печени.

Среди больных ЦП преобладали жалобы на астеновегетативный синдром, снижение веса, периодическое повышение температуры тела и абдоминально-болевой синдром (чувство тяжести, вздутие и умеренные боли в верхней половине живота и/или в правом подреберье). У всех пациентов с ЦП отмечено увеличение размеров печени в среднем на  $2,2 \pm 0,1$  см, у 136(51,9%) отмечалась пальмарная эритема, у 109(41,6%) – асцит, у 74(28,4%) астериксис 1-2 степени.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови у обследованных с ХВГ выявил признаки цитолитического синдрома: повышение уровня ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 4,4 раза, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в 3,2 раза против контроля; коэффициент де Ритиса, равный 0,95, может быть косвенным признаком цирротического поражения печени. Наблюдались также признаки мезенхимального воспаления и внутрипеченочного холестаза: уровень общего билирубина больше в 5,3раз по сравнению с уровнем контрольной группы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) – в 5,1раз, соответственно(таблица 1).

Таблица 1. Биохимические показатели больных HCV-ассоциированным циррозом печени,  $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа (n=35)	Больные ЦП (n=262)
Общий белок	$78,4 \pm 3,6$ г/л	$65,7 \pm 3,22$ г/л
альбумины	$45,52 \pm 2,2$ г/л	$37,85 \pm 1,81$ г/л**
Глобулины :		
α1	$2,83 \pm 0,14$ г/л	$3,61 \pm 0,18$ г/л*
α2	$7,33 \pm 0,32$ г/л	$8,67 \pm 0,34$ г/л
β	$9,28 \pm 0,36$ г/л	$12,72 \pm 0,48$ г/л
γ	$10,72 \pm 0,54$ г/л	$34,36 \pm 1,65$ г/л*
Билирубин общий	$12,4 \pm 0,50$ мкМ/л	$65,3 \pm 2,14$ мкМ/л*
прямой	$3,64 \pm 0,17$ мкМ/л	$8,92 \pm 0,24$ мкМ/л
АлАТ	$25,62 \pm 1,22$ Е/л	$110,40 \pm 4,98$ Е/л**
АсАТ	$32,36 \pm 1,27$ Е/л	$105,54 \pm 5,22$ Е/л**

Щелочная фосфатаза	41,43± 1,50Е/л	249,05 ±11,36Е/л**
Гаммаглутамилтранспептидаза	34,42 ±1,35Е/л	175,45± 8,92Е/л**

\* при  $p < 0,05$ ; \*\*при  $p < 0,01$  в сравнении с показателями контрольной группы

Изучение показателей иммунограммы выявило увеличение числа лейкоцитов на 32,0%, лимфоцитов на 26,1% по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2. Показатели иммунограммы больных HCV-ассоциированным циррозом печени,  $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа (n=35)	Больные ЦП (n=262)
Лейкоциты, ( $\times 10^9 / л$ )	5,3 ± 0,28	7,8 ± 0,15*
Лимфоциты, ( $\times 10^9 / л$ )	1,7 ± 0,15	2,3 ± 0,30
Т-лимфоциты, CD3+, (%), абс ( $\times 10^9 / л$ )	70,6±3,6 1,2 ± 0,05	69,5± 2,90* 1,6±0,06
В-лимфоциты, CD19+, (%), абс ( $\times 10^9 / л$ )	17,6± 1,07 0,3±0,02	17,3±1,10* 0,4±0,02
CD4+, отн.(%) абс ( $\times 10^9 / л$ )	41,7±1,30 0,71±0,04	27,4±1,32* 0,63±0,05
CD8+, отн.(%) абс ( $\times 10^9 / л$ )	24,7 ± 1,3 0,42±0,03	20,4 ± 1,7 0,47±0,03
ИРИ, (CD4/CD8)	1,69 ± 0,14	1,34 ± 0,15
CD16+, отн.(%) абс ( $\times 10^9 / л$ )	14,1±0,67 0,24±0,01	16,1±1,20* 0,37±0,03
CD 25+, отн.(%) абс ( $\times 10^9 / л$ )	2,2±1,30 0,037±0,002	3,7±0,1 0,086±0,003
CD 95+, отн.(%) абс ( $\times 10^9 / л$ )	11,2 ± 0,87 0,19±0,008	17,6±0,5* 0,40±0,01
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %	54,13± 1,60	42,20 ± 1,50*
НСТ-тест,%	9,01 ± 0,87	8,98 ± 0,71
РБТЛ,% с ФГА	71,07±0,20	49,34±0,11*
IgA, г/л	1,89 ± 0,13	1,98 ± 0,120
IgM, г/л	1,19 ± 0,03	1,87 ± 0,03
IgG, г/л	11,47 ± 0,74	14,98 ± 0,64

\*при  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы

Уменьшение количества CD4+ лимфоцитов при увеличении CD8+ клеток, а также снижение реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА) на 30,6% может свидетельствовать о недостаточности Т- регуляторного-звена иммунитета при хроническом воспалительном процессе. Повышение на 40,5% количества CD25+-лимфоцитов, несущих рецептор активации интерлейкина 2(ИЛ-2), наряду с увеличением числа естественных киллеров, характерно для

преимущественно клеточного иммунного ответа. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на 22,03% указывает на угнетение неспецифического иммунного ответа у больных с HCV-ассоциированным циррозом печени. Повышение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD95+-рецептор, на 36,4% отражает активацию процессов апоптоза у больных ЦП.

Изучение уровня иммуноглобулинов у больных ЦП не выявило значимых различий, однако отмечалось повышение содержания в крови IgM в 1,5 раза ( $p=0,01$ ), свидетельствующее об активации хронического инфекционного процесса.

Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови показал увеличение количества как провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) факторов, что, вероятно, связано как с продуцированием цитокинов гепатоцитами, так и с дисрегуляцией работы иммунокомпетентных клеток (таблица 3).

Таблица 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови больных HCV-ассоциированным циррозом печени,  $M \pm m$

Показатель, пг/мл/10 <sup>6</sup>	Контрольная группа (n=35)	Больные ЦП (n=262)
ИЛ-2	0,5±0,02	0,7±0,03*
ИЛ-4	9,3±1,1	12,8±1,4
ИЛ-6	502,3±14,8	1120,4±26,9*
ИЛ-10	4,2±0,2	11,3±0,5*
ФНО	22,8±1,3	79,8±3,9*

\*при  $p < 0,05$  в сравнении с показателями контрольной группы

Таким образом, результаты исследования пациентов с HCV-ассоциированным ЦП свидетельствует о наличии вялотекущего воспалительного синдрома, который сопровождается и поддерживается нарушениями функционирования иммунной системы с признаками истощения ее регуляции. Необходимо учитывать, что клиническая картина HCV-ассоциированного ЦП в начальной стадии нередко носит малосимптомный характер, а потому особое значение в ранней диагностике и профилактике осложнений приобретает скрининг заболевания в амбулаторных условиях на регулярной основе.

### **Литература**

1. *Иммунология и аллергология / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. - 288 с.)*
2. *Карпов С.Ю., Крель П.Е. Спектр и прогностическая значимость системных проявлений при ХГС низкой активности // Терапевтический архив.-2005.- №2.- С. -59-65.*
3. *Маркелова Е.В., Хачатрян Л.С. Показатели иммунного статуса у пациенток разных возрастных групп.//Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №6. – С.545-552*
4. *Мицура, В.М. HCV – ассоциированный цирроз печени: клинические проявления и причины неблагоприятных исходов. / В.М.*

Мишура // Клиническая инфектология и паразитология. - 2013. - No3. - С. 75-82.

5. Останин А.А., Старостина Н.М., Меледина И.В., Шипунов М.В., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Мультиплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени. // Медицинская иммунология. – 2015. - №17(6). – С.539-552

6. Пулатова С.Д., Мироджов Г.К., Азимова С.М. Цитокины при циррозе печени//Вестник Академии медицинских наук Таджикистана – 2017. – №2(22). – С.94-97

7. Семененко, Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т. А. Семененко // Вирусные гепатиты. — 2000. - № 1. — С. 11-17.

8. Стилиди Е., Кляритская И. Прогностическая значимость провоспалительных цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С., Врач 2013, №3, С75-78.

9. Фукс М «Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия». (перевод с немецкого А.О. Буеверова) ГЭОТАР-Медиа- 2010;с.242.

10. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Kinetic of virological response during Peg- IFNS in chronic hepatitis C//J. Hepatol.- 2004.- Vol. 40 (suppl.1).-P490.

11. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / A. J. Freeman, G. Marinos, R. A. Ffrench et al. // Immunol. Cell Biol. - 2001. - Vol. 79. - P. 515

#### **Literature**

1. Immunology and allergology / ed. by A. A. Vorobyov, A. S. Bykov, A.V. Karaulov. - M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. - 288 p.)

2. Karpov S. Yu., Krel P. E. Spectrum and prognostic significance of systemic manifestations in low-activity HCV // Therapeutic archive. -2005. - No. 2. - p. - 59-65.

3. Markelova E. V., Khachatryan L. S. Indicators of the immune status in patients of different age groups.//Modern problems of science and education. - 2018. - No. 6. - p. 545-552

4. Mitsura, V. M. HCV-associated cirrhosis of the liver: clinical manifestations and causes of adverse outcomes. Mizura // Clinical infectology and parasitology. - 2013. - No3. - pp. 75-82.

5. Ostanin A. A., Starostina N. M., Meledina I. V., Shipunov M. V., Leplina O. Yu., Shevela E. Ya., Chernykh E. R. Multiplex analysis of 26 cytokines secreted by blood cells of patients with cirrhosis of the liver. // Medical Immunology. - 2015. - №17(6). - Pp. 539-552

6. Pulatova S. D., Mirodzhov G. K., Azimova S. M. Cytokines in liver cirrhosis//Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan - 2017. - No. 2(22). - Pp. 94-97

7. Semenenko, T. A. Cellular immune response in hepatitis C / T. A. Semenenko // Viral hepatitis. - 2000. - No. 1. - p. 11-17.

8. Stilidi E., Klaritskaya I. Prognostic significance of proinflammatory cytokines in chronic viral hepatitis B and C., Doctor 2013, no. 3, С75-78.

9. Fuchs M " *Hepatitis. Rational diagnosis and therapy*". (translated from the German by A. O. Bueverov) *GEOTAR-Media-2010*; p. 242.
10. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. *Kinetic of virological response during Peg- IFNS in chronic hepatitis C*//*J. Hepatol.*- 2004.- Vol. 40 (suppl.1).- P490.
11. *Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection* / A. J. Freeman, G. Marinos, R. A. Ffrench et al. // *Immunol. Cell Biol.* - 2001. - Vol. 79. - P. 515