

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Анисимова Анна Александровна

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НК-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Тихонова Елена Петровна

доктор медицинских наук, профессор

Савченко Андрей Анатольевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Эпидемиологические особенности и этиологическая структура хронического вирусного гепатита С.	14
1.2 Особенности патогенеза хронического вирусного гепатита С, современные представления о формировании фиброза печени.	17
1.3 Роль иммунной системы в хронизации вирусного гепатита С.	22
1.4 Механизмы противовирусной и антифиброзной активности НК-клеток. .	25
1.5 Современные подходы к лечению хронического вирусного гепатита С. ...	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	34
2.1 Общая характеристика пациентов, дизайн исследования.	34
2.2 Общеклинические методы исследования.	37
2.3 Инструментальные исследования.	37
2.4 Лабораторные исследования.	38
2.5 Определение фенотипа НК-клеток.	39
2.6 Используемые схемы терапии.	42
2.7 Методы статистической обработки полученных данных.	42
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ.	44
3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до лечения препаратами прямого противовирусного действия.	44
3.2 Динамика клинико-лабораторных показателей после лечения препаратами прямого противовирусного действия.	64
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НК-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ	

ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ.	71
4.1 Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия в зависимости от генотипа вируса гепатита С.	71
4.2 Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от степени фиброза печени.	84
4.3 Ассоциация изменений фенотипа НК-клеток с изменением степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия.	106
4.4 Прогноз изменения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия по показателям фенотипа НК-клеток.	122
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	126
ВЫВОДЫ.	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	136
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	140
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) продолжает оставаться одной из значимых проблем современного здравоохранения в связи с высокой распространенностью и смертностью. По данным экспертов, в России вирусом гепатита С (HCV) инфицировано около 3,5–5 миллионов человек (примерно 2,5–3,5 % взрослого населения) [13, 99, 151, 159, 160]. Персистенция HCV запускает последовательный процесс патологических изменений, от минимальных гистологических сдвигов, до прогрессирующего фиброза печени (ФП), вплоть до развития цирроза (ЦП) и даже гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [35, 83, 131, 156].

В настоящее время Россия, как и многие страны мира, переживает переход от фазы высокой заболеваемости гепатитом С к фазе контроля над инфекцией, во многом благодаря появлению препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), эффективность которых составляет более 95 % [38, 86, 151]. Несмотря на то, что элиминация HCV снижает риск развития печёночной недостаточности и значительно улучшает прогноз, не все последствия ХВГС полностью обратимы, не всегда удается полностью восстановить функции печени и других органов, подвергшихся длительному воздействию хронической инфекции [71, 73, 74, 81, 88, 94]. Некоторые исследования показали полное или частичное сохранение дисфункции иммунных клеток после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [44, 62, 144]. Эти изменения, могут приводить к нарушению регуляторных механизмов, связанных с регенеративными процессами в печени [46, 69, 123, 142, 160, 168, 175].

НК-клетки (естественные или натуральные киллеры) играют важную роль в противовирусном иммунитете, представляя собой первую линию врожденного иммунного ответа. Они составляют значительную долю лимфоцитов в печени (30–50 %) и осуществляют контроль над инфекцией HCV, посредством уничтожения инфицированных вирусом гепатоцитов [12, 53]. Кроме того,

НК-клетки выполняют антифибротическую функцию, которая включает элиминацию активированных звездчатых клеток печени [44, 77, 96, 134]. При хронической HCV инфекции наблюдается сложная и часто дисфункциональная реакция НК-клеток, которая способствует персистенции вируса и прогрессированию фиброза [39, 44, 46, 78, 144].

Однако до настоящего времени не до конца изучено, в какой степени персистенция HCV влияет на фенотипический состав НК-клеток. Выявление различных изменений в субпопуляционном составе НК-клеток позволит подробнее оценить их роль в реализации иммунного ответа у больных ХВГС, установить возможность восстановления вызванной вирусом иммунной дисфункции после многих лет хронической инфекции, изучить иммунные механизмы, влияющие на развитие ФП.

Степень разработанности темы диссертации

Вопрос о роли НК-клеток в патогенезе ХВГС активно исследуется на современном этапе. На сегодняшний день он остается достаточно широко изученным, но не полностью раскрытым. Фундаментальные и клинические исследования сформировали понимание роли НК-клеток не только в противовирусной защите, но и в процессах хронизации инфекции, прогрессирования фиброза печени и нарушения иммунной регуляции [44, 46, 62].

Охарактеризованы основные механизмы подавления функциональной активности НК-клеток, опосредованные HCV, к которым относятся прямое воздействие вирусных белков на рецепторный аппарат НК-клеток и косвенная модуляция через индукцию иммуносупрессивных цитокинов в микроокружении печени [109, 129].

Интенсивно изучается роль НК-клеток как центральных регуляторов врожденного и адаптивного иммунитета в печени. Установлено их влияние на функциональную активность дендритных клеток, HCV-специфических Т-лимфоцитов и клеток печеночного синусоидального эндотелия, что формирует общее иммуносупрессивное микроокружение, благоприятное для персистенции

вируса.

У пациентов с хронической инфекцией HCV зарегистрированы низкие частоты циркулирующих NK-клеток в сочетании с уменьшенной продукцией провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей (TNF- α) и интерферона- γ (ИФН) по сравнению со здоровыми контрольными лицами. Тем не менее, существуют разногласия относительно влияния хронической вирусной инфекции на цитолитическую функцию NK-клеток. Некоторые исследователи опубликовали данные о нарушении цитотоксичности NK-клеток при длительной персистенции вируса, другие отчеты показали, что эта функция не изменилась [102, 132].

Внедрение в клиническую практикуПППД, позволило добиться эрадикации HCV у подавляющего большинства пациентов [13, 38, 64]. Тем не менее, накопленные данные свидетельствуют о том, что устранение этиологического агента не всегда приводит к полной регрессии патологических процессов, вызванных инфекцией. Установлена связь между вирус-индуцированной дисрегуляцией иммунной системы и развитием ФП [44, 46, 60, 100]. Также элиминация вируса не приводит к нормализации различных субпопуляций лимфоцитов [100, 119], отмечена вариабельность ответа на лечение со стороны гетерогенных субпопуляций NK-клеток [5, 9, 72].

Таким образом, дифференцированный ответ различных подгрупп NK-клеток при ХВГС, до настоящего времени изучен недостаточно, многие вопросы патогенеза, касающиеся прогрессирования ФП, после применения противовирусной терапии остаются нерешенными, не отработаны критерии прогноза изменения степени фиброза на фоне терапииПППД.

Цель исследования

Установить особенности фенотипа NK-клеток у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и степени фиброза печени до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ динамики комплекса клинико-лабораторных и инструментальных параметров в зависимости от исходных характеристик инфекционного процесса (генотип вируса, уровень вирусной нагрузки) и степени фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии препаратами прямого противовирусного действия.
2. Изучить особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С с различными генотипами HCV до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия.
3. Выявить ассоциацию фенотипа NK-клеток со степенью фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия.
4. По наиболее информативным показателям фенотипа NK-клеток разработать метод прогноза изменения степени фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия в качестве предиктора отрицательной динамики и для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами.

Научная новизна

Установлена возможность обратного развития ФП после терапии ПППД в ранние сроки наблюдения.

На достаточном фактическом материале с применением современных методов проточной цитометрии выполнено изучение фенотипических характеристик NK-клеток у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа вируса и стадии ФП до и после проведения терапии ПППД.

Установлены значительные нарушения в количественном и субпопуляционном составе NK-клеток, проявляющиеся в снижении числа регуляторных CD56^{bright} и увеличении доли цитотоксических CD56^{dim} NK-клеток, что свидетельствует нарушении регуляторного и цитокинового ответа

при ХВГС.

Выявлена двойственная роль НК-клеток в патогенезе ХВГС. Обнаружено одновременное присутствие активированных эффекторных популяций НК-клеток, ассоциированных с противовирусным иммунным ответом, и супрессорных субпопуляций НК-клеток, способствующих персистенции вирусной инфекции и хронизации патологического процесса.

Доказано что, несмотря на достижение УВО, восстановление функциональной активности и фенотипического профиля НК-клеток наблюдается лишь у части пациентов, что указывает на сохраняющиеся нарушения иммунной регуляции после эрадикации вируса.

Выявлены особенности фенотипа НК-клеток при разных стадиях ФП и его динамики при лечении ПППД.

Впервые разработан интегральный показатель – иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), основанный на соотношении активирующих и ингибирующих рецепторов НК-клеток. Определено пороговое значение ИКЦА (47,54), позволяющее прогнозировать динамику ФП после успешной терапии ПППД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены особенности субпопуляционного состава НК-клеток у больных ХВГС до и после проведения терапии ПППД. Эти сведения помогают лучше понять особенности иммунных нарушений, способствующих длительному сохранению HCV в организме.

Проанализированы возможные причины отсутствия изменения степени ФП после элиминации вируса. Предложен способ оценки динамики ФП после успешной терапии ПППД, который позволит выявить группы риска (вероятность прогрессирования ФП) среди пациентов с ХВГС, достигших УВО.

Получен патент РФ на изобретение № 2841837 от 17.06.2025 «Способ прогнозирования отсутствия снижения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого

противовирусного действия». Метод позволяет персонализировать подход к динамическому наблюдению за пациентами, достигшими УВО.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Обследовано 112 пациентов с установленным диагнозом ХВГС и 46 здоровых лиц, составивших группу контроля. Все пациенты разделены на группы в зависимости от генотипа HCV, степени ФП, а также его динамики. В ходе исследования рассмотрены изменения фенотипа NK-клеток, возможность восстановления этих нарушений после достижения УВО, при наличии динамики степени ФП или ее отсутствии.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 3-й генотип вируса ассоциирован с двукратным повышением риска развития фиброза печени по сравнению с 1-м генотипом. Несмотря на универсальную эффективность препаратов прямого противовирусного действия, обеспечивающих эрадикацию вируса гепатита С независимо от генотипа, сохраняется существенная вариабельность в степени регресса фиброза печени после достижения устойчивого вирусологического ответа.

2. Субпопуляционный состав NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия не зависит от генотипа HCV и в большей степени связан с активностью воспалительных процессов и уровнем фиброза в печени.

3. С увеличением стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С до лечения возрастает функциональный дисбаланс NK-клеток, характеризующийся нарушениями в субпопуляционном составе клеток и однонаправленными изменениями в количестве NK-клеток, экспрессирующих активационные и супрессорные рецепторы.

4. Высокий уровень иммунорегуляторного коэффициента

цитотоксической активности (ИКЦА), рассчитываемого как соотношение $CD38^+CD73^-$ к $CD38^-CD73^+$ NK-клеткам, является предиктором отсутствия регресса фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С после успешной терапии препаратами прямого противовирусного действия. Пороговое значение ИКЦА $\geq 47,54$ ассоциируется с сохранением степени фиброза, установленной до начала лечения, и может служить критерием для стратификации пациентов с высоким риском сохранения фибротических изменений, несмотря на достижение устойчивого вирусологического ответа.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется дизайном работы, использованием современных методов иммунологического исследования, а также адекватным статистическим анализом. Положения, выносимые на защиту, и выводы основаны на исследовании достаточного объема клинического и лабораторного материала. Выводы, сформулированные по итогам диссертации, обоснованы. Для проведения иммунологического исследования использовалась лабораторная база ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук».

Апробация результатов

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Иммунология в клинической практике» (Красноярск, 2019, 2021, 2023, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты реабилитации иммунной системы» (Красноярск, 2021); 2-й международной интернет-конференции по инфекционным болезням Покровские чтения (Москва, 2022); 17-м Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2025).

Диссертационная работа прошла апробацию на заседаниях профильных проблемных комиссий ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России: «Фундаментальная медицина» (протокол № 4 от 15.11.2022); «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Дерматовенерология» (протокол № 4-2022 от 22.11.2022) и совместном заседании профильных проблемных комиссий «Инфекционные болезни. Дерматовенерология. Фтизиатрия. Гигиена» и «Фундаментальная медицина» (протокол № 01-2025 от 24.06.2025).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России по теме: «Особенности изменений фенотипа НК-клеток у больных ХВГС при лечении препаратами прямого противовирусного действия», номер государственной регистрации 123060900006-5.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 15 от 21.12.2022).

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол №114/2022 от 05.10.2022).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу инфекционного отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича» (г. Красноярск). Представлены в виде докладов на научно-практических мероприятиях для медицинских работников города Красноярска и Красноярского края.

Теоретические и практические аспекты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им.

проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Они используются при проведении лекций для клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного образования по специальности «Инфекционные болезни». Материалы диссертации использованы при создании учебного пособия «Хронический гепатит С».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 6 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 178 источниками, из которых 143 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 29 таблиц и 21 рисунка.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме. Проводилось клиническое обследование и наблюдение пациентов, подготовка крови для проведения иммунологических исследований, осуществлялась интерпретация лабораторно-инструментальных данных. Сформирована база данных, выполнена

статистическая и графическая обработка материала, проведена оценка полученных результатов, определена их клиническая и научная значимость, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические особенности и этиологическая структура хронического вирусного гепатита С

Вирусные гепатиты представляют собой серьёзную угрозу для здоровья людей во всём мире [13, 99, 159, 160]. HCV может вызвать тяжёлые хронические заболевания печени, и даже первичный рак печени [90, 153]. При хронической инфекции HCV может сохраняться в организме человека на протяжении всей жизни. Постоянное присутствие вируса серьезно снижает эффективность иммунитета хозяина [104, 153].

Установлено, что инфицированными или носителями HCV являются почти 180 млн человек, что составляет около 3 % населения всего мира [75, 151, 172]. На территории Российской Федерации (РФ) уровень заболеваемости ХВГС продолжает оставаться высоким и более чем в 3,5 раза превышает заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В [18, 19, 20]. С начала регистрации заболеваемости (1999 г.) до 2023 г. доля ХВГС в структуре хронических гепатитов возросла с 54,8 % до 78,7 %. В 2023 г. зарегистрировано более 46,4 тыс. случаев ХВГС (в 2022 г. – 43,3 тыс. случаев) [18, 19, 20]. Точная оценка числа инфицированных HCV людей в силу различных обстоятельств достаточно сложна. Достоверная распространенность ХВГС в России остается неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн человек [13].

Показатели заболеваемости ХВГС резко отличаются по субъектам РФ (от 0,9 до 127,86 на 100 тыс. населения), что, в определенной степени, зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний [20, 29, 31]. В Красноярском крае в течение многих лет наблюдается стабильно высокий уровень заболеваемости ХВГС. В структуре вновь выявленных случаев хронического гепатита – доля ХВГС ежегодно составляет около 80 % (2020 г. – 81,6 %, 2021 г. – 81,5 %, 2022 г. – 81,0 %, 2023 г. – 79,5 %). Уровень заболеваемости ХВГС в Красноярском крае превышает средний показатель по

России на 65,4 % (34,7 случаев на 100 тыс. населения). Заболеваемость ХВГС в Красноярском крае в 2024 году увеличилась по сравнению с 2023 годом (57,41 и 55,09 на 100 тыс. населения, соответственно). ХВГС регистрируется практически на всех территориях Красноярского края, но наибольшее количество заболевших выявляется в Красноярске (около 47 % случаев) [21, 22, 23].

Наблюдаемая в РФ тенденция омоложения ХВГС и его широкое распространение, наносит весомый экономический ущерб бюджету Российской Федерации [18, 19, 20]. Вирусные гепатиты в России являются третьей по значимости причиной смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний. В структуре смерти от вирусных гепатитов превалирует ХВГС, при этом смертность от него растёт [16].

HCV относится к гепатотропным вирусам, род *Hepacivirus* семейство *Flaviviridae* [12, 75]. В состав структурных белков вируса входят гликопротеины (С, Е1 и Е2). Неструктурные белки отвечают за сборку, обработку и копирование вируса [51,113]. HCV проникает в гепатоциты с помощью двух основных оболочечных рецепторов: гликопротеина Е1 и Е2 [37, 113, 145]. Жизненный цикл HCV начинается с прикрепления к клетке-хозяину в результате взаимодействия между рецептором CD81 (расположенным поверхностно на клетке-хозяине) и белком прикрепления вируса (гликопротеином Е2) [113, 145]. Процент HCV-позитивных клеток, обнаруживаемых в больной ткани печени, колеблется в широких пределах, что может быть связано со скоростью образования вирионов (до 50 единиц на гепатоцит в день). В острый период ВГС обычно отмечается высокая степень вирусной нагрузки, которая может сохраняться в течение нескольких недель. После перехода в хроническую стадию уровень виремии снижается и обычно становится стабильным. Механизмы, влияющие на концентрацию HCV, в организме всё ещё требуют дальнейшего изучения [103].

Высокая адаптационная пластичность, характерная для многих вирусов, особенно персистирующих, обеспечивается их значительной генетической вариабельностью. РНК-зависимая РНК-полимераза HCV имеет высокую

активность. Этот феномен приводит к очень высокой скорости мутаций, низкой точности репликации и образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов [13].

На основании анализа консервативных областей вирусного генома исследователи различают 8 основных генотипов HCV. Для каждого генотипа характерна определенная частота встречаемости и географическая зона распространения [12, 13, 70, 75, 136, 151]. Генотипы 1 (46,2 %) и 3 (30,1 %) доминируют в глобальных инфекциях. На долю генотипов 2, 4 и 6, которые имеют ограниченное географическое распределение, приходится большая часть оставшихся случаев инфицирования (9,1 %; 8,3 % и 5,4 % соответственно).

В России, как и во всём мире, наиболее распространены три генотипа: 1, 2 и 3. В нашей стране самым распространённым является генотип 1, на который приходится 52,6 % всех случаев, из них 3,7 % – подтип 1a и 48,9 % – подтип 1b. На втором месте – генотип 3, на который приходится 39,6 % случаев. Генотип 2 встречается гораздо реже – 7,8 %. Генотипы 4-6 встречаются менее чем в 0,01 % случаев, а генотипы 7 и 8 – крайне редко [13]. В то же время, у людей молодого возраста (18–44 лет) чаще встречается 3-й генотип вируса, а у людей старшего возраста – 1-й генотип. В России 3-й генотип вируса (подтипы 3a и 3b) чаще встречается у мужчин, 1-й генотип – у женщин, а генотипы 1a, 1b и 2 – с одинаковой частотой у людей обоих полов. Прочие генотипы вируса на территории России практически не встречаются [13].

С разработкой универсальных методов лечения ХВГС и применением пангенотипныхПППД важность определения генотипа вируса для выбора терапии снижается. Тем не менее, существуют препараты, эффективность которых зависит от генотипа вируса, также считается, что генотип 3 сложнее поддается лечению, поэтому даже назначениеПППД требует предварительного генотипирования [26, 151, 177].

Таким образом, ХВГС обладает выраженными эпидемиологическими особенностями, включая глобальную распространенность с региональными вариациями. Этиологическая структура заболевания определяется высокой

генетической гетерогенностью возбудителя (наличие генотипов и квазивидов), что имеет важное значение для эпидемиологического надзора, понимания патогенеза и, в меньшей степени, для выбора современной противовирусной терапии.

1.2 Особенности патогенеза хронического вирусного гепатита С, современные представления о формировании фиброза печени

Основным местом HCV репликации и сборки HCV являются гепатоциты, но HCV не является строго гепатотропным. Он обладает лимфотропностью и может реплицироваться в клетках иммунной системы, а также в других тканях [138]. Проникая в организм человека, HCV может вызывать как острую, так и хроническую инфекцию. После заражения лишь немногие пациенты могут самостоятельно избавиться от HCV, только у 15 – 45 % в течение полугода после заражения происходит выздоровление и полное уничтожение вируса [6, 12, 137, 116]. У женщин чаще происходит спонтанная элиминация HCV, что может быть связано с высоким уровнем гликопротеина NKp46. Этот белок влияет на активность NK-клеток, что может объяснять наблюдаемые различия. Кроме того, генетические особенности также могут играть роль в этом феномене [116].

При отсутствии элиминации HCV развивается хроническая инфекция. В этом случае самопроизвольное выздоровление становится крайне редким явлением. Персистенция вируса при хронической инфекции обуславливает постоянную активацию противовирусного иммунного ответа. Однако вместо уничтожения патогена это приводит к хроническому воспалению и формированию провоспалительной среды в печени. Данный процесс, изначально являющийся защитным, при затяжном течении становится основным драйвером повреждения гепатоцитов и активации звездчатых клеток, что инициирует и поддерживает патогенез фиброза.

Фиброз печени возникает в результате хронического повреждения гепатоцитов при естественном течении ХВГС и представляет собой реакцию

заживления ран в сочетании с прогрессирующим накоплением фибриллярных белков внеклеточного матрикса (например, коллагенов I и III, протеогликанов и других компонентов) [99, 139]. Прогрессирование фиброза у пациентов с ХВГС представляет собой динамический процесс, включающий как отложение внеклеточного матрикса, так и его деградацию [99, 149]. Персистенция HCV и экспрессия вирусных антигенов приводят к хронической активации иммунокомпетентных клеток, в первую очередь макрофагов (как резидентных купферовских клеток, так и рекрутированных моноцитов). Активированные макрофаги продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) и профиброгенных факторов (TGF- β , PDGF), формируя в печени устойчивую воспалительную среду. Ключевым событием является переход звездчатых клеток печени из покоящегося состояния в активированное. Звездчатые клетки начинают продуцировать избыточное количество соединительной ткани, что приводит к прогрессирующему фиброзу внеклеточного матрикса. Происходит потеря жизненно важных контактов между гепатоцитами, синусоидальными капиллярами (что нарушает кровоснабжение и обмен веществ) и желчными канальцами, что в конечном итоге ведет к прогрессирующей утрате функции печени [40, 46, 125].

Развитие ФП в дальнейшем может привести к ЦП, что создает патофизиологическую основу для развития ГЦК [12, 16, 70]. Динамика этого процесса отличается значительной вариабельностью. ЦП обычно формируется в течение около 20 и более лет после инфицирования, но эти сроки могут меняться.

По данным различных исследователей на скорость прогрессирования ФП влияют несколько ключевых факторов, связанных с индивидуальными особенностями хозяина, вирусом и окружающей средой. К ним относятся: мужской пол, заражение HCV после 40-50 лет, пожилой возраст независимо от продолжительности инфекции, коинфекция вируса гепатита В или ВИЧ, употребление алкоголя (более 20–30 г/день для мужчин и 10–20 г/день для женщин) [12, 11, 117]. У части больных ХВГС, циррозу печени предшествует развитие жирового гепатоза [12]. Кроме того в литературе уже достаточно долго

существует дискуссия по поводу того, какой генотип HCV является наиболее агрессивным. Одни авторы полагают, что это 1-й генотип (особенно 1b), и связывают его с более высокой частотой цирроза и карциномы. Другие выделяют 3-й генотип как независимый фактор агрессивного течения, определяющий высокую активность патологического процесса, превосходящий по значимости даже влияние возраста и пола. Пациенты с HCV 3-го генотипа чаще сталкиваются с ускоренным развитием ФП, по сравнению с теми, у кого диагностированы 1-й и 2-й генотипы. Некоторые исследователи сомневаются в прямой зависимости скорости прогрессирования ФП от генотипа вируса [30, 87, 105, 148].

Из-за того, что ХВГС характеризуется длительным бессимптомным или малосимптомным течением, заболевание часто остается нераспознанным в течение многих лет и манифестирует лишь на стадии развития тяжелых осложнений, связанных с ЦП [13]. Латентное течение ХВГС на ранних стадиях обуславливает высокую значимость программ активного скрининга групп риска для своевременного начала терапии до необратимого повреждения печени. Прогрессирование ЦП приводит к возникновению желтухи, портальной гипертензии, геморрагического синдрома и печёночной энцефалопатии [12, 76, 124].

От осложнений ХВГС (в том числе ЦП и ГЦК) каждый год в мире умирает около 700 000 человек [83, 131]. Смертность от ЦП занимает 10-е место среди всех причин смерти и 6-е среди лиц наиболее трудоспособного возраста, составив от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения [35]. Поскольку ФП, его конечная точка ЦП и ГЦК являются основными причинами смертности при ХВГС, оценка степени фиброза рассматривается как наиболее важная информация для оценки тяжести заболевания и как полезный показатель для прогноза и выбора тактики лечения.

Оценка степени ФП является серьезной проблемой при лечении пациентов с ХВГС, поэтому в оценке скорости прогрессирования фиброза при ХВГС применяются разные подходы [92]. Это могут быть надежные, но инвазивные морфологические методы исследования, связанные с определенными рисками для

пациентов. Кроме того, из-за неравномерного развития ФП можно получить несоответствие между результатами морфологического исследования (при небольшом объеме взятого для исследования материала) и реальной картиной патологического процесса в печени. Поэтому высокая распространенность ХВГС и ограничения, связанные с процедурой биопсии, вызвали интенсивный поиск альтернативных методов оценки фиброза. Предложено активно применять неинвазивные методы определения ФП, в частности измерение эластичности ткани печени (транзиентная эластография) [13, 32, 125]. Результаты эластографии достаточно хорошо коррелируют с результатами морфологических исследований [125]. Эластичность печеночной ткани на разных стадиях ФП составляет от 2,5 до 75,0 кПа. Морфологические процессы в печени делят на четыре стадии: 0 – без фиброза; 1 – слабовыраженный фиброз; 2 – умеренный фиброз; 3 – выраженный фиброз; 4 – тяжелый фиброз (ЦП) [13].

Среди рутинных лабораторных тестов самыми ранними индикаторами ЦП и портальной гипертензии являются: высокая активность аминотрансфераз (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ), увеличение отношения АСТ к АЛТ (АСТ/АЛТ), повышенная концентрация билирубина и сывороточного глобулина, снижение концентрации сывороточного альбумина и числа тромбоцитов, удлинение протромбинового времени.

При развитии хронической инфекции попытки контролировать распространение HCV приводят к чрезмерной и стойкой активации противовирусных механизмов, что создает основу для гибели гепатоцитов и развития воспаления в печени. АЛТ, являясь, преимущественно, цитозольным ферментом, легко попадает в кровоток при гепатоцеллюлярном повреждении, и поэтому широко используется при наблюдении за пациентами с ХВГС. АСТ также можно рассматривать как чувствительный индикатор глобального повреждения печени. Однако АСТ менее специфична для повреждения печени, чем АЛТ. При повышении ее активности всегда нужны дополнительные исследования для исключения внепеченочных источников повышенного уровня.

У пациентов с ХВГС активность АЛТ и АСТ обычно умеренно повышена,

но может быть и нормальной. Ранее считалось, что при нормальном уровне аминотрансфераз и соответственно меньшей воспалительной активности в печени ХВГС протекает более доброкачественно, ФП прогрессирует медленнее, чем у пациентов с повышенным уровнем ферментов. Но активность ферментов (АЛТ и АСТ) не всегда коррелирует со степенью поражения печени (оцениваемой с помощью биопсии) [50]. У большинства пациентов с ХВГС и нормальным уровнем аминотрансфераз также имеется гистологически подтвержденное поражение печени ($>$ или $= F2$) [173]. Уровни активности ферментов, измеряемые с помощью фотометрических кинетических методов, зависят от многих известных факторов (преаналитического и аналитического характера). Следовательно, существует вариабельность между показателями сывороточных АЛТ и АСТ, определенных в разных лабораториях, что затрудняет сравнение данных, полученных из разных источников. По литературным данным до 25 % пациентов с хронической инфекцией, вызванной HCV, имеют стабильно нормальный уровень аминотрансфераз (от 10 % до 40 %), причем у женщин уровень АЛТ в пределах нормы наблюдается чаще, чем у мужчин [108].

Тем не менее, отдельные сывороточные маркеры имеют ограниченную точность в прогнозировании ФП. Непрямые расчетные индексы, состоящие из панели маркеров (например, тромбоциты, АЛТ, АСТ, возраст) легко проверить, рассчитать и повторить и они лучше коррелируют с гистологическим фиброзом [118]. Современные клинические рекомендации предлагают использовать последовательное применение методов (например, сначала FIB-4, затем при неопределенном результате – эластография) для стратификации пациентов. Это позволяет избежать биопсии у большинства больных, оставив ее лишь для сложных и неоднозначных случаев.

Таким образом, прогрессирование ФП при ХВГС носит нелинейный характер и зависит от множества факторов. Раньше развитие ФП считалось необратимым процессом, но в настоящее время, появились данные свидетельствующие о ослаблении воспалительного процесса и регрессии фиброза (примерно у 70 % пациентов) после эрадикации HCV [12, 16, 70, 80, 149, 161].

Современные методы диагностики стадии фиброза, как правило, носят констатирующий, а не прогностический характер, поэтому возникает острая необходимость в разработке неинвазивных прогностических маркеров [67]. Такие предикторы позволили бы идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания и оптимизировать тактику их ведения, определяя приоритетность лечения.

1.3 Роль иммунной системы в хронизации вирусного гепатита С

Механизмы, ответственные за развитие хронической инфекции HCV, до сих пор плохо изучены, хотя иммунные реакции хозяина на вирус достаточно широко освещены в литературе [21, 33, 100]. Роль иммунной системы в механизмах хронизации ВГС, а также влияние особенностей иммунного ответа на эффективность противовирусной терапии, в последнее время активно обсуждается. Не вызывает сомнения, что состояние иммунной системы часто определяет варианты развития инфекционного процесса и его исход [4, 12, 16]. В разных публикациях были показаны особенности иммунных изменений при вирусных инфекциях, в том числе и при вирусных гепатитах. Иммунный ответ на HCV может варьировать от состояния функциональной толерантности до гиперактивации иммунной системы или, напротив, развития вторичного иммунодефицита. Сложный многокомпонентный характер противовирусной защиты, вовлекающий как звенья врожденного, так и адаптивного иммунитета, является ключевым детерминирующим фактором в прогрессировании заболевания [12, 48, 53, 98, 107, 153].

Патогенез вирусных инфекций определяется двумя фундаментальными и зачастую взаимосвязанными механизмами. Это прямое цитопатическое действие вируса, которое реализуется и усугубляется на фоне неадекватного иммунного ответа и опосредованное иммунной системой повреждение инфицированных клеток. Реакция эффекторных механизмов иммунитета (таких как цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки, продукты воспаления) направлена на

элиминацию вируса, но в то же время приводит к разрушению зараженных клеток хозяина. Соотношение вклада этих двух механизмов, а также интенсивность и адекватность иммунного ответа являются критическими факторами, которые определяют: характер течения инфекции, прогноз заболевания и его окончательный исход [12, 98, 107, 153].

Для понимания особенностей иммунопатогенеза ХВГС следует учитывать некоторые характерные черты HCV как патогена. Одной из важнейших характеристик HCV является его выраженная гетерогенность, обусловленная высокой скоростью репликации (более чем 1 012 вирусных частиц в день), которая не сопровождается коррекцией ошибок [151]. Подобно другим вирусам, содержащим РНК, HCV обладает генетической разнородностью внутри своей популяции, которая может проявляться в процессе прогрессирования заболевания. Эта генетическая неоднородность обнаруживается у разных пациентов по всему миру, что приводит к образованию большого числа генотипов, подтипов и мутантов-субтипов [75]. В настоящее время HCV подразделяется почти на 100 подтипов. На уровне аминокислот и нуклеиновых кислот генотипы и подтипы различаются в последовательностях приблизительно на 30 % и 15–20 % соответственно. Генетически близкие, но не идентичные формы вируса, отличающиеся от исходного штамма не более чем на 12 %, называют квазивидами. Благодаря своему разнообразию, они могут избегать нейтрализации антителами, вырабатываемыми иммунной системой против первоначального варианта вируса. Роль антител в борьбе с ВГС еще далека от выяснения. Реакция антител на структурные и неструктурные вирусные белки появляется через 1-2 месяца после острой инфекции, и их присутствие, по-видимому, коррелирует с продолжающейся инфекцией, а не с защитой [122, 162].

HCV может взаимодействовать с иммунным ответом хозяина через несколько механизмов. Так, многие исследования показали, что HCV-инфекция вызывает индукцию генов, участвующих во врожденном иммунитете, характеризующуюся увеличением экспрессии интерферон-стимулируемых генов

(ISG), повышенным уровнем интерферон-чувствительных цитокинов и хемокинов [114, 142]. Но, что еще более важно, хроническая активация врожденного иммунного ответа и последующая мобилизация звездчатых клеток печени являются инициаторами гепатита и ЦП [76, 124]. Хорошо известно, что РНК HCV может распознаваться Toll-подобным рецептором 3 или опосредованным ретиноевой кислотой (RIG-I) путем в цитоплазме как чужеродный антиген, что приводит к активации транскрипции ИИНФ 1, 2 и 3 типа [101]. ИФН-1 может активировать сигнальный путь JAK-STAT, который впоследствии предшествует транскрипции ISGs, обладающих противовирусными эффектами. Продукция ISG подавляет репликацию вируса и способствует переходу клетки к апоптозу. Плазмацитоподобные дендритные клетки (pDC) способны распознавать циркулирующую вирусную РНК. ИФН-1 (α и β) и ИФН- γ , продуцируемые инфицированными гепатоцитами и циркулирующими pDC, подавляют размножение HCV и напрямую активируют NK-клетки, придавая им поляризованный фенотип, повышенную цитотоксичность. Кроме того активированные NK-клетки могут ингибировать проапоптотических факторы ассоциированные с Т-регуляторными лимфоцитами и цитокинами [57, 75]. Увеличение в печени количества NK-клеток с высокой цитотоксичностью, ведет к повреждению гепатоцитов [3, 127, 169].

После активации адаптивного иммунитета, ключевым механизмом регуляции виремии становится Т-клеточный ответ [55, 152, 166]. Но у больных ХВГС Т-клетки часто не справляются со своими функциями, что приводит к повышению уровня маркеров истощения Т-клеток [75]. Активация таких маркеров, как белок запрограммированной гибели клеток 1; лиганд запрограммированной смерти 1; Т-клеточный иммуноглобулин, содержащий муцин домен-3; цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; CD160; Т-лимфоцитарный аттенюатор – указывает на увеличение популяции фенотипа истощенных Т-клеток [70]. Активность таких Т-клеток существенно уменьшена, а их цитотоксический потенциал снижен. В конечном счете, результатом изменения экспрессии этих генов является частичная или полная потеря противовирусной

функции (в частности секреции противовирусных цитокинов, таких как ИНФ- γ) и пролиферации Т-клеток [58].

Таким образом, регуляция иммунного ответа на HCV-инфекцию определяет возможность элиминации или персистенции вируса. Комбинированный эффект различных механизмов иммунного ответа в конечном итоге определяет прогрессирование вирусного начала в острую или хроническую инфекцию.

1.4 Механизмы противовирусной и антифиброзной активности НК-клеток

НК-клетки представляют собой основную иммунную подгруппу в печени (до 40 % от общего числа лимфоцитов). Они участвуют в противовирусном иммунитете как клетки врожденного иммунитета и как регуляторные клетки. НК-клетки не только осуществляют непосредственный противовирусный ответ, но и активно модулируют процессы фиброгенеза и иммунной регуляции в печени [164].

Основной функцией НК-клеток является естественная (без предшествующей стимуляции) цитолитическая активность в отношении вирус-трансформированных и некоторых опухолевых клеток [8, 12, 33, 164]. НК-клетки способны быстро и независимо от антител и комплемента, уничтожать чужие или свои измененные клетки (не имеющие на своей поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-1) и/или повышена экспрессия стресс-лигандов (например, MICA, MICB) [12].

В цитоплазме НК-клеток содержатся цитотоксические гранулы, в состав которых входят перфорин, гранзимы, гранулизины и другие компоненты, с помощью которых они осуществляют контактный цитолиз [12]. Важно, что HCV может нарушать презентацию антигенов через МНС-1, делая инфицированные клетки идеальной мишенью для НК-клеточного ответа по этому механизму. Недостаточная цитолитическая активность НК-клеток может способствовать персистенции вируса при хронической HCV-инфекции, а стойкая активация

может привести к повреждению тканей печени [102, 132]. При длительной персистенции вирусов и постоянной антигенной стимуляции может происходить функциональное «истощение» НК-клеток и снижение их количества [140, 171].

Исследования на мышах и на людях показали, что НК-клетки гораздо более разнообразны, чем предполагалось ранее, их роль в развитии воспалительных реакций более сложна. При антиген-индуцированном воспалении НК-клетки осуществляют поддержание апоптоза, продуцируя ИФН- α , которые могут снижать репликацию HCV [101, 112]. Благодаря секреции широкого спектра цитокинов (ИФН- γ , TNF- α) и хемокинов, они регулируют функции как врожденной, так и приобретенной иммунной системы [170]. ИФН- γ является ключевым медиатором, он подавляет репликацию вируса внутри инфицированных клеток, не вызывая их лизиса, тем самым ограничивая распространение инфекции. Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) также обладает прямым противовирусным действием и может индуцировать апоптоз зараженных клеток. Эти цитокины также активируют другие иммунные клетки (например, макрофаги, Т-лимфоциты), усиливая иммунный ответ [127, 128, 130].

Функция НК-клеток тонко регулируется набором HLA-специфических и не HLA-специфических ингибирующих и активирующих рецепторов, которые позволяют различать здоровые и измененные клетки [96]. Исследования на уровне генов и клеток демонстрируют, что НК-клетки играют достаточно важную роль в защите от HCV. Они уничтожают незрелые дендритные клетки и выделяют провоспалительные цитокины и хемокины, что способствует активации Т-клеток и привлечению других иммунных клеток в очаг инфекции. Эти механизмы помогают укрепить адаптивный компонент иммунной реакции, что в результате может привести к устранению HCV и обеспечению иммунной памяти и защиты от повторного инфицирования [144]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к стиранию границ между врожденным и адаптивным иммунитетом, поскольку некоторые НК-клетки демонстрируют свойства адаптивных клеток, такие как антиген-специфическое клонирование и сокращение, а также развитие долговременной памяти [128, 130].

Помимо борьбы с вирусом, NK-клетки проявляют антифиброзную активность путем ингибирования или прямого разрушения звездчатых клеток. Исследования показали, что NK-клетки способны распознавать и напрямую убивать активированные звездчатых клеток через рецепторы NKG2D и TRAIL, а также индуцировать их апоптоз, тем самым прерывая процесс избыточного отложения внеклеточного матрикса [46, 125]. ИФН- γ , продуцируемый NK-клетками, является не только противовирусным цитокином, но и мощным антифибротическим агентом. Он подавляет пролиферацию и активацию звездчатых клеток, блокируя их переход в миофибробластоподобное состояние, и также может усиливать апоптоз уже активированных клеток [62, 77, 125].

Несмотря на описанный потенциал, при хронической HCV-инфекции наблюдается функциональная перестройка (дисфункция) NK-клеток, которая способствует персистенции вируса и прогрессированию фиброза.

На сегодняшний день функциональные подмножества NK-клеток в первую очередь идентифицированы и изучены на основе фенотипических маркеров. В литературе постоянно появляются работы по изучению фенотипа и функции NK-клеток при различных заболеваниях [119, 130]. Основываясь на экспрессии поверхностных маркеров и рецепторов, можно выделить разнообразные субпопуляции NK-клеток. Многомерный анализ показал, что у человека может существовать от 6 000 до 30 000 комбинаторных фенотипов NK-клеток [102]. Взаимодействие между рецепторами NK-клеток и соответствующими лигандами определяет состояние NK-клеток, которое может нарушаться при хронической инфекции. Поэтому выявление различных субпопуляций NK-клеток позволяет расширить понимание их роли в реализации иммунного ответа, в том числе и при ХВГС [46, 62, 63].

Зрелые NK-клетки периферической крови характеризуются фенотипом $CD3^-CD16^+CD56^+$, что является их ключевым отличительным признаком от Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD3 [12, 130].

Основой для традиционного деления NK-клеток на две ключевые субпопуляции ($CD56^{\text{bright}}$ и $CD56^{\text{dim}}$) служит плотность экспрессии молекулы

адгезии CD56, которая опосредует гомотипическое взаимодействие. Эти две подгруппы демонстрируют значительные различия в пролиферативных ответах на интерлейкин-2, внутренней цитотоксической способности, продукции цитокинов и экспрессии молекул адгезии. CD56^{dim} – NK-клетки (цитотоксические) обладают высокой экспрессией перфорина и гранзимов, обеспечивая быстрый киллинг инфицированных клеток. CD56^{bright}-клетки (цитокин-синтезирующие) выполняют преимущественно иммунорегуляторную функцию [42, 82, 95, 133, 150, 157, 179]. Соотношение CD56^{bright} и CD56^{dim} может меняться при различных заболеваниях, но значение этих изменений еще до конца не ясно [69, 171].

Ключевая роль в активации NK-клеток принадлежит рецептору CD16 (FcγRIII). Будучи низкоаффинным рецептором для Fc-фрагмента иммуноглобулинов G, он опосредует распознавание антителами сенсibilизированных мишеней, что служит мощным стимулом для запуска цитотоксичности и продукции цитокинов [42, 179]. В зависимости от сочетания этих рецепторов NK-клетки человека подразделяются на CD56^{bright}CD16⁻ регуляторные с большей способностью продуцировать цитокины и CD56^{dim}CD16⁺ NK-клетки с более выраженными цитотоксическими функциями [76, 135, 179]. Роль CD56^{dim}CD16⁻ NK-клеток еще не достаточно изучена, а количество CD56^{dim}CD16⁺ может значительно увеличиваться при хронических вирусных инфекциях, но при этом они становятся гипореактивными [53, 54].

Согласно ряду исследований, рецептор CD94 критически важен для развития NK-клеток, поддержания их толерантности к собственным здоровым тканям и обеспечения противовирусного иммунитета. Уровень его экспрессии на зрелых NK-клетках коррелирует с их функциональной компетентностью, что позволяет рассматривать CD94 в качестве маркера их функциональной активности [174]. Известно, что CD94, связываясь с антигеном семейства NKG2, образует рецепторы: активирующий (CD94/NKG2C) и ингибирующие (CD94/NKG2A, CD94/NKG2B). Высокая активность NKG2A возможно связана с хронизацией HCV-инфекции [96].

NK-клетки, коэкспрессирующие CD8⁺, привлекают внимание

исследователей благодаря своей повышенной цитотоксической активности и устойчивости в процессе лизиса клеток-мишеней [36].

Экспрессия молекулы CD57 позволяет выделить популяцию высокоспециализированных NK-клеток с ограниченной пролиферативной способностью. Эти клетки отличаются повышенной цитотоксической активностью и долговременной памятью, что сближает их с клетками адаптивного иммунитета [39, 65, 128].

В последнее время в научных публикациях всё чаще можно встретить информацию об уникальных свойствах молекул CD38 и CD73 на мембране NK-клеток [56, 66]. Появление на поверхности NK-клеток рецепторов CD38 и CD73 ассоциировано с их функциональной активностью, что в последнее время становится предметом активного изучения [66]. Дополнительные семейства рецепторов функционируют для настройки активации NK-клеток и эффекторных ответов. Дифференциальная экспрессия этих рецепторов используется для дальнейшего определения стадий развития NK-клеток, эффекторных подмножеств и популяций памяти [109]. Среди NK-фенотипов продемонстрирован специфический подтип клеток $CD56^+CXCR3^+$, который проявляет повышенную активность, направленную против звездчатых клеток, ингибируя тем самым процесс фиброза [46].

Хронические вирусные инфекции, могут влиять на дифференцировку NK-клеток, способствуя появлению высокоспециализированных NK-клеток [96, 144]. Работа с культурой клеток (Huh-7) заражённых HCV (штамм JFH-1) значительно расширила наши знания о роли NK-клеток в борьбе с вирусом и о методах, которые HCV использует для защиты от них. Исследования показали, что NK-клетки способны подавлять репликацию HCV в культуре клеток *in vitro*, выделяя ИФН- γ и стимулируя выработку ИФН-1 в клетках. Однако, в свою очередь, клетки, инфицированные штаммом JFH-1, могут подавлять дегрануляцию NK-клеток и выделение ИФН- γ , воздействуя на активирующие рецепторы NKG2D и NKp30 [102].

Таким образом, NK клетки находятся на перекрестке противовирусного

иммунитета и регуляции фиброгенеза при ХВГС. Их двойственная функция заключается в прямом уничтожении инфицированных клеток и подавлении активности профибротических звездчатых клеток. Однако хроническая HCV-инфекция индуцирует состояние дисфункции NK-клеток, характеризующееся нарушением цитокинового ответа при сохраненной цитотоксичности. Это способствует персистенции вируса и прогрессированию фиброза. Восстановление нормальной NK-клеточной активности после эрадикации HCV является важным компонентом регресса ФП. Исследование фенотипов NK-клеток открывает новые перспективы для понимания механизмов иммунного ответа при хронических заболеваниях печени.

1.5 Современные подходы к лечению хронического вирусного гепатита С

Современные подходы к лечению ХВГС кардинально изменились за последнее десятилетие, что привело к революции в ведении пациентов. Терапия стала высокоэффективной, безопасной и доступной, она показана всем пациентам с ХВГС. Целью терапии является эрадикация HCV, необходимая для улучшения качества жизни пациентов, профилактики осложнений и минимизации эпидемиологического риска [13]. Успех лечения подтверждается достижением УВО, определяемого как неопределяемый уровень РНК HCV в крови через 12 недель после завершения терапии.

В настоящее время более 90 % пациентов с ХВГС лечатПППД, которые предотвращают прогрессирование заболевания, снижая процент возникновения ЦП и ГЦК [68, 121, 136, 147]. Эти препараты напрямую подавляют ключевые этапы репликации вируса, обычно хорошо переносятся. Курс терапии имеет короткую продолжительность (8–12 недель) и приводит к высоким показателям эрадикации. Считается, что терапияПППД почти всегда приводит к исчезновению HCV из организма и выздоровлению более чем в 95 % случаев [1, 13, 41]. В мае 2016 года на Всемирной ассамблее здравоохранения утверждена

первая Глобальная стратегия по борьбе с вирусным гепатитом, рассчитанная на период с 2016 по 2020 год [120]. Однако после завершения первого этапа программы выяснилось, что большинство стран не смогли выполнить поставленные задачи [11, 15, 47, 158]. Поэтому в мае 2022 года на 75-й сессии Ассамблеи были представлены обновлённые комплексные стратегии ВОЗ по противодействию вирусному гепатиту, которые будут действовать до 2030 года.

Препараты прямого противовирусного действия, используемые для лечения ХВГС, представляют собой ингибиторы различных неструктурных белков вируса [12]. В зависимости от их мишеней в белках HCV все ПППД можно разделить на три основных класса [151]. Ингибиторы протеазы неструктурного белка (NS)3/4A, ингибиторы NS5A, ингибирующие репликацию и сборку вируса, а также ингибиторы полимеразы NS5B [12, 151]. Критериями выбора препаратов и длительности лечения служат: стадия ФП, наличие и степень компенсации ЦП, генотип HCV [13, 85]. Существуют генотип-специфические схемы, эффективные только при определенных генотипах HCV и пангенотипные (против всех генотипов). Современные рекомендации отдают предпочтение пангенотипным режимам, эффективным против всех основных генотипов HCV.

В России используют следующие схемы ПППД: велпатасвир в комбинации софосбувиром; даклатосвир в комбинации софосбувиром, гразопревир в комбинации элбасвиром; ледипасвир в комбинации софосбувиром и глекапревир в комбинации пибрентасвиром [13].

Независимо от схемы терапии, успешное лечение ПППД приводит к УВО, регрессии ФП, подавлению воспалительной активности и улучшению кровообращения [146, 149].

В некоторых работах снижение ФП после лечения ПППД связывают со специфическим генотипом TNF α и IL10 [89]. Несмотря на то, что у пациентов с ЦП значительно снижается риск развития ГЦК (примерно на 80 %) [7], улучшение функции печени все же наиболее часто отмечается у пациентов без ЦП [46]. Пациенты с тяжелой декомпенсацией печени и инфекцией третьего генотипа обычно хуже отвечают на лечение [61,94, 170]. При этом показано, что уровень

растворимых медиаторов воспаления остается повышенным даже при начале лечения на ранней стадии инфекции [88]. Дополнительным препятствием для устойчивого успеха лечения ХВГС является наличие вариантов HCV (несущих замены в мишенях препаратов, таких как NS3, NS5A, NS5B-регионах), устойчивых к ПППД [91]. Отсутствие ответа на лечение из-за резистентности, ведет к продолжающемуся прогрессированию ФП, циррозу и ГЦК, шансы на успех при повторном лечении (другой комбинацией) снижаются.

Исследования, проведенные после терапии на основе ИНФ, показали полное или частичное сохранение дисфункции Т-клеток после УВО, поэтому вопрос, может ли терапия ПППД восстановить вызванную вирусом иммунную дисфункцию после многих лет хронической инфекции, остается до конца не изученным. Теоретически для обращения вспять иммунных дисфункций могут быть задействованы различные механизмы, включая индуцированное ПППД снижение вирусных антигенов и вирусной нагрузки. Однако ряд работ показывает, что не все последствия ХВГС полностью обратимы после УВО [88].

Таким образом, несмотря на то, что терапия ХВГС ПППД является достаточно эффективной и позволяет в большинстве случаев достичь полного удаления вируса из организма, проблемы и неудачи в лечении ХВГС остаются. Достижение УВО часто не сопровождается формированием эффективного защитного иммунитета, в результате чего возможны повторные инфекции, кроме того при сохранении воспалительных процессов в печени, не устраняет риск развития ГЦК [46].

Но даже если после УВО активность воспалительного процесса и ФП снижается, могут сохраняться нарушения со стороны клеточного иммунитета, сформировавшиеся в течение многих лет хронической инфекции. Несмотря на то, что лечение ПППД, по-видимому, улучшает некоторые функции НК-клеток особенно у пациентов без цирроза печени, полное восстановление НК-клеток у пациентов, перенесших ХВГС, остается неопределенным. Так, как некоторые подгруппы НК-клеток не могут полностью восстановить свою функциональность после лечения ПППД, появляется необходимость дальнейшего изучения

иммунологических аспектов взаимоотношений HCV-хозяин и остаточных нарушений отдельных клеток, участвующих в противовирусном иммунитете (в частности NK-клеток), после леченияПППД.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика пациентов, дизайн исследования

Исследование проводилось в 2021–2023 гг. на клинической базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО (зав. кафедрой – д-р мед. наук, проф. Е. П. Тихонова) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (ректор д-р мед. наук, проф. А. В. Ротопопов); на базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича» (главный врач канд. мед. наук С. В. Гребенников) и ООО «Институт клинической иммунологии» (главный врач канд. мед. наук А. Г. Борисов). Для проведения иммунологического исследования использовалась база ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (директор д-р мед. наук, проф. Э. В. Каспаров; руководитель лаборатории д-р мед. наук, проф. А. А. Савченко).

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол №114/2022 от 05.10.2022). Перед исследованием каждый обследуемый был проинформирован об участии в исследовании, ознакомлен с целями, методами и информацией о возможных рисках [34].

Критерии включения в исследование:

- 1) установленный (в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г.) диагноз ХВГС (наличие в крови суммарных антител классов М и G к HCV и РНК HCV более 6 месяцев);
- 2) возраст от 18 до 60 лет включительно, жители Красноярского края;
- 3) определяемый на момент начала терапии ПППД уровень РНК HCV;

- 4) отрицательный результат скрининга на вирусный гепатит В (HBsAg или ДНК вируса) и ВИЧ-инфекцию (Anti-HIV 1-2 и p24);
- 5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) наличие острых (на момент проведения исследования) инфекционных заболеваний, вирусного гепатита В, ВИЧ-инфекции, наличие данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19);
- 2) цирроз печени класса В и С по шкале Чайлд-Пью (данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, показатели концентрации билирубина, альбумина, протромбинового времени);
- 3) тяжелые соматические заболевания в анамнезе, способные повлиять на чистоту эксперимента (гормонозависимые эндокринные заболевания, онкологические новообразования, аутоиммунные заболевания);
- 4) злоупотребление алкоголем (критерием исключения было потребление > 20 мг чистого спирта/сутки у женщин, > 50 мг чистого спирта/сутки у мужчин);
- 5) прием гепатотоксичных препаратов, в том числе стероидных гормонов;
- 6) беременность, лактация;
- 7) отказ выполнять протокол научного исследования.

После исключающих критериев, в исследование включено 112 больных ХВГС (72 мужчины и 40 женщин). Возраст пациентов варьировал в пределах от 30 до 60 лет, медиана составила 46 лет (средний возраст $45,3 \pm 6,8$), наиболее часто встречающийся возраст – 51 год. Значимых различий между мужчинами и женщинами по возрасту, длительности болезни и генотипу (при попарном сравнении) установлено не было.

В контрольную группу вошли 46 практически здоровых лиц обоего пола и аналогичного возрастного диапазона. Констатация «здоровый» была установлена на основании данных анамнеза, результатов биохимических, серологических

исследований и соответствовала возрастной и региональной норме.

Согласно утвержденному дизайну исследования, работа проводилась в несколько этапов (Рисунок 2.1).

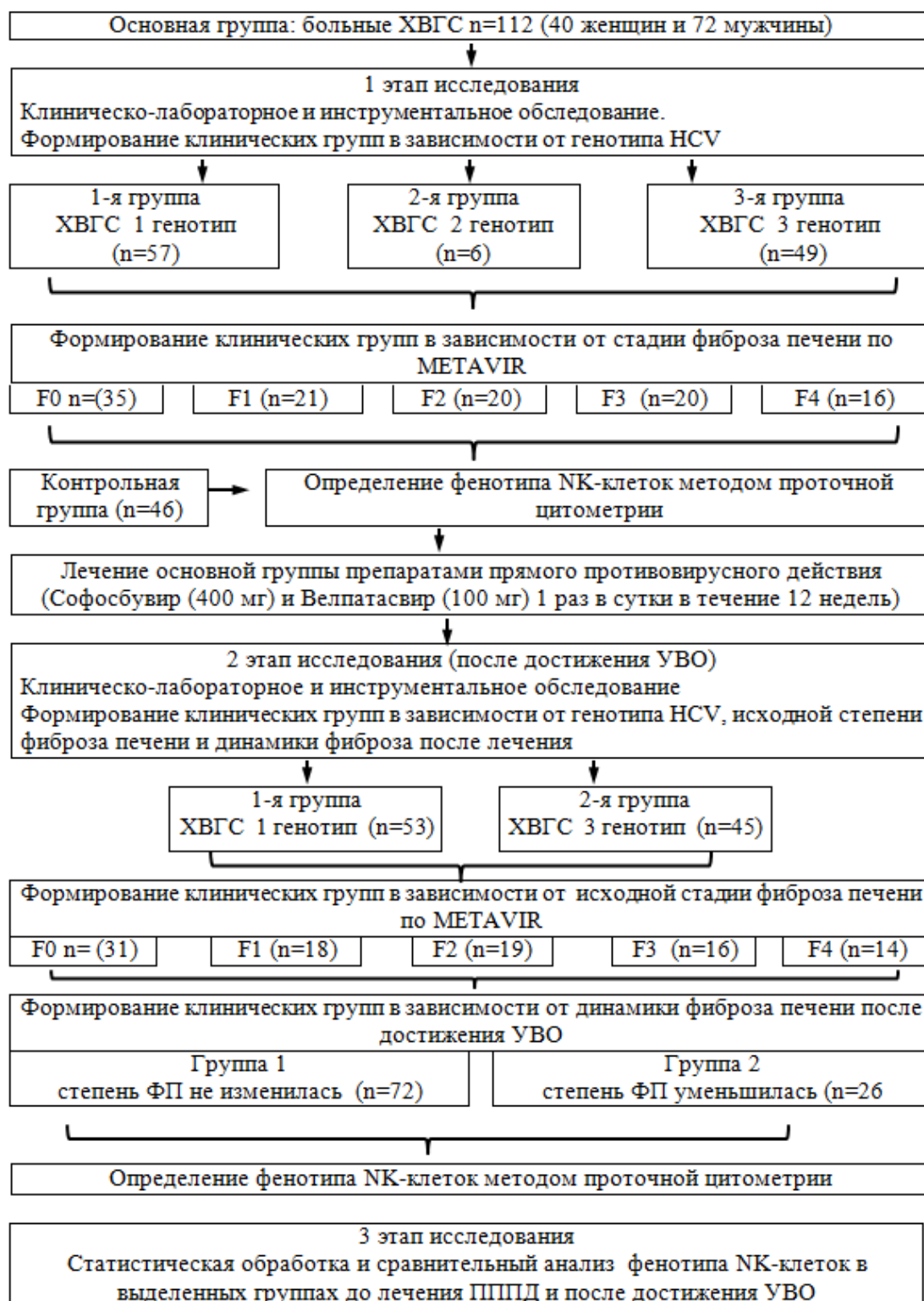


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Общеклинические методы исследования

Первичное исследование состояло из следующих этапов:

1) Анкетирование. При анкетировании использовалась специально составленная анкета с регистрацией сведений об эпидемиологическом анамнезе (возможные сроки инфицирования и пути заражения); о ранее проведенной противовирусной терапии, о наличии хронических инфекционных и соматических заболеваний и т.д., о клинических проявлениях (астенический, диспептический синдромы, печеночные и внепеченочные признаки болезни).

2) Проведение объективного обследования пациента с применением стандартных методик исследования органов и систем.

По результатам опроса, осмотра и обследования, на каждого пациента заполнялась «Индивидуальная регистрационная карта», разработанная в соответствии с целью и задачами исследования.

2.3 Инструментальные исследования

У всех пациентов с ХВГС проведена оценка степени ФП с использованием метода сдвиговолновой транзиторной эластометрии (ультразвуковая система Fibroscan 502 (Echosens, Франция).

Степень выраженности фиброза печени оценивалась по шкале METAVIR [79]. По данным эластометрии выделяли четыре степени ФП: F0 – отсутствие фиброза (менее 5,8 кПа); F1 – фиброз портальных трактов без септа (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа); F2 – портальный и перипортальный фиброз с небольшим количеством септ (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа); F3 – портальный и перипортальный фиброз с большим количеством септ (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа); F4 – цирроз печени (ЦП) (более 12,5 кПа).

2.4 Лабораторные исследования

Всем больным ХВГС назначались лабораторные исследования: общий развернутый анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), креатинин). При F3 и F4 дополнительно определяли уровень альфа-фетопротейна, альбумин и протромбиновое время (ПТВ). РНК HCV определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалом для проведения лабораторного исследования служили образцы венозной крови. Взятие крови для исследования у больных ХВГС производили двукратно: перед назначением ПППД и через 3 месяца после проведенной терапии. Забор крови в контрольной группе осуществляли однократно.

Кровь забирали из локтевой вены в утренние часы (с 8 до 9), через 12 часов после последнего приема пищи, в условиях физического и психического покоя, с помощью систем для взятия крови BD Vacutainer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, США). Для биохимических исследований кровь забирали в пробирки с разделительным гелем, перед отправкой в лабораторию их центрифугировали для создания барьера между сывороткой и форменными элементами крови. Для гематологических, молекулярно-биологических и иммунологических исследований – в пробирки с лиловой крышкой содержащие антикоагулянт К₂ЭДТА для предотвращения свертывания крови. Для определения ПТВ – в пробирки с цитратом натрия (голубая крышка). Образцы венозной крови доставляли в лабораторию в специальном контейнере в вертикальном положении, при соблюдении условий хранения и сроков доставки, в соответствии с ГОСТ Р 59778-2021. Все исследования проводили в день взятия биоматериала.

Развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы выполняли на гематологическом анализаторе «Sysmex XT-4000i» (Sysmex Europe, Нордерштадт, Германия). Расчет показателей «Тип реакции иммунной системы» и «Характеристика типа реакции иммунной системы» проводили на основании данных ОАК с использованием программы оценки типа реакции иммунной

системы (ЭВМ «ПРОТИСТ»; свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017619658 от 01.09.2017) [27].

Концентрацию общего билирубина в сыворотке крови определяли методом по конечной точке (нормальные значения 1,70–20,00 мкмоль/л); активность АЛТ и АСТ кинетическим методом (нормальные значения 0,0–34,0 и 0,0–31,0 Ед/л). Все исследования проводились на биохимическом анализаторе «Hitachi-912» (Roche Diagnostics GmbH, Германия, Япония) с встроенным набором программ качества лабораторных исследований, по унифицированным методикам. Всем пациентам рассчитаны 3 индекса ФП: отношение АСТ к АЛТ (коэффициент де Ритиса), индекс отношения АСТ к тромбоцитам (APRI), индекс фиброза 4 (FIB-4). Расчет производили по следующим формулам: отношение АСТ к АЛТ = АСТ / АЛТ; APRI = (АСТ / верхняя граница нормы АСТ) × 100 / Тр. и FIB-4 = (возраст, лет × АСТ) / (Тр. × √ (АЛТ)) [121]. Значения индекса AAR > 1, APRI > 1,5 и FIB-4 > 1,45 считались показателями выраженного ФП.

Определение РНК-HCV с генотипированием осуществляли на приборе Bio-Rad CFX96 Real-time System (Bio-Rad Laboratories, США) методом количественной ПЦР в режиме реального времени с применением тест-системы Abbott Real-time HCV test® (Abbott, США). Генотип HCV определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA; Siemens, Германия).

2.5 Определение фенотипа НК-клеток

Фенотипирование НК-клеток осуществляли методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Для исследования применяли готовые моноклональные антитела (МАТ) производства Beckman Coulter (Индианаполис, Индиана, США) меченные флуоресцентными красителями: FITC (fluorescein isothiocyanate); PE (phycoerythrin); ECD (phycoerythrin-TexasRed-X); PC5 (phycoerythrin-cyanin 5); PC5,5 (phycoerythrin-cyanin 5,5); PC7 (phycoerythrin-cyanin 7); AF700 (Alexa Fluor 700); AF750 (Alexa Fluor 750). Распределение антител по каналам флуоресценции

осуществляли в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [14]. Панели МАТ используемые для исследования фенотипа НК-клеток приведены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика моноклональных антител

Антитело	Клон	Изотип	Флуорохром	Производство	кат. №
Панель 1					
CD57	NC1	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter	IM0466U
CD94	HP-3B1	IgG1 Mouse	PE	Beckman Coulter	IM2276
CD62L	DREG56	IgG1 Mouse	ECD	Beckman Coulter	IM2276
CD56	N901	IgG1 Mouse	PC5,5	Beckman Coulter	A07789
CD16	3G8	IgG1 Mouse	PC7	Beckman Coulter	6607118
CD 8	B9.11	IgG1 Mouse	APC	Beckman Coulter	IM2469U
CD 3	UCHT1	IgG1 Mouse	Alexa Fluor 700	Beckman Coulter	B10823
CD45	J33	IgG1 Mouse	Alexa Fluor 750	Beckman Coulter	A79392
Панель 2					
CD38	T16	IgG1 Mouse	FITC	Beckman Coulter	A07778
CD 73	AD-2	IgG1 Mouse	PE	Beckman Coulter	B68176
CD56	N901	IgG1 Mouse	PC5	Beckman Coulter	B49214
CD 3	UCHT1	IgG1 Mouse	Alexa Fluor 700	Beckman Coulter	B10823
CD45	J33	IgG1 Mouse	Alexa Fluor 750	Beckman Coulter	A79392

Основываясь на информации, содержащейся в спецификации CD94 (клон HP-3B1, кат.IM2276, Beckman Coulter), проводили изучение экспрессии рецептора CD94/NKG2A на поверхности НК-клеток.

Иммунофенотипирование клеток проводилось не позднее 2 часов после забора крови. Подготовку крови для исследования осуществляли по стандартной методике [93], в соответствии с рекомендациями производителей антител (Рисунок 2.1).

В пробирки для проточного цитометра из образцов цельной крови с К₂ЭДТА отбирали по 50 мкл. Затем добавляли МАТ в объеме, указанном производителем.

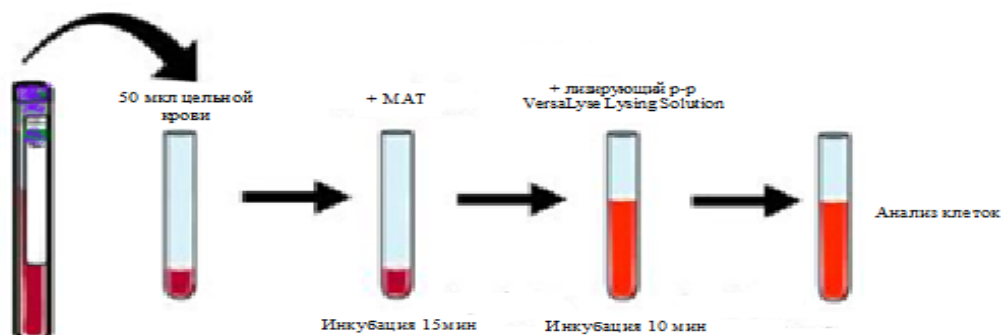


Рисунок 2.2 - Подготовка крови для исследования

Кровь и МАТ тщательно перемешивали с помощью орбитального ротатора Multi-Vortex V-32. Инкубация проводилась при комнатной температуре, без доступа прямых солнечных лучей, в течение 15 минут. Эритроциты лизировали добавлением 500 мкл раствора VerasLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, США, кат. № A09777), в течение 10 минут в защищённом от света месте.

Окрашенные клетки анализировали на цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, Inc., США) Красноярского регионального центра исследовательского оборудования ФНИЦ «Красноярский научный центр СО РАН». Для выделения субпопуляций НК-клеток использовались логические ограничения («тактика гейтирования»). После выделения фракции лейкоцитов на основании наличия маркера CD45, из общей массы лейкоцитов выделяли лимфоциты как популяцию клеток с самой яркой экспрессией CD45 и наименьшими параметрами бокового светорассеивания. Идентификация НК-клеток происходила на счет отсутствия на их поверхности CD3 и присутствия CD56 [14]. Затем на основании специфичности взаимодействия используемых панелей МАТ, производили выделение основных фенотипов НК-клеток.

Для каждого образца крови анализировали не менее 50 000 лимфоцитов

[28]. Дополнительно, по средней интенсивности флуоресценции (MFI) исследовали уровни экспрессии функциональных рецепторов на мембране NK-клеток. Обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Navios Software v. 1.2 и Kaluza v. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA).

2.6 Используемые схемы терапии

Обследуемые 112 пациентов были «наивными» (ранее не лечились ПППД). Из них 96 человек не имели ЦП (стадия F0-F3 по METAVIR) и 16 имели ЦП класс А по классификации Чайлд-Пью (стадия F4).

Все больные ХВГС получили ПППД по схеме: софосбувир (400 мг) и велпатасвир (100 мг) один раз в сутки в течение 12 недель [13].

Контроль эффективности терапии проводили с определением количества РНК HCV методом ПЦР через три месяца после окончания лечения. Приверженность лечению оценивали на основании шкалы комплаентности Мориски-Грин [49].

2.7 Методы статистической обработки полученных данных

Проанализированы данные выборки 112 пациентов с ХВГС (в соответствии с критериями включения в исследование) и 46 человек контрольной группы. По результатам исследования сформирована база данных. Для обработки результатов использовали программы Statistica version 8.0 (StatSoft Inc., США, 2007) и GraphPad Prism 8.

Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению при количестве наблюдений менее 50 применяли критерий Шапиро – Уилка; при количестве наблюдений более 50 – критерий Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного

отклонения. Также указаны границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Если распределение не являлось нормальным, то количественные данные описывали с помощью минимального и максимального значений (мин-макс), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Некоторые количественные и качественные признаки представлены в виде абсолютного значения (n) и процента (%).

Значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Значимость различий показателей в группах больных до и после лечения (связанные выборки) определяли по двухвыборочному t-критерию Стьюдента для зависимых выборок (при нормальном распределении) и по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) при непараметрическом распределении. Для оценки изменений исследуемых показателей в зависимости от степени фиброза также применялся однофакторный ранговый дисперсионный анализ Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks [126]. Для категориальных переменных рассчитывали отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ); уровень значимости определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера (Fisher's exact test) и Хи-квадрат.

Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент двухсторонней ранговой корреляции по Спирмену (Spearman rank R). С помощью непараметрического дисперсионного анализа (Kruskal – Wallis ANOVA test) оценивалась зависимость фенотипа НК-клеток от уровня фиброза.

Для всех тестов вероятность (p) считалась незначимой, если $> 0,05$, и значимой, если $< 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до лечения препаратами прямого противовирусного действия

В исследование включено 112 больных с установленным диагнозом ХВГС, из них 72 мужчины и 40 женщин (64,3 % и 35,7 % соответственно) (Таблица 3.1.).

Таблица 3.1 – Общая характеристика пациентов с ХВГС

Характеристика	Больные ХВГС			p
	все пациенты (n = 112)	мужчины (n = 72)	женщины (n = 40)	
средний возраст (годы)				
Me (Q1–Q3)	46 (39,0–51,0)	46(40,0–52,0)	43(37,8–51,3)	p = 0,26
< 40 лет, абс. (%)	31 (27,7)	17 (23,6)	14 (35,0)	p = 0,71
40–50 лет, абс. (%)	45 (40,2)	29 (40,3)	16 (40,0)	p = 0,51
> 50 лет, абс. (%)	36 (32,1)	26 (36,1)	10 (25,0)	p = 0,82
длительность болезни (годы)				
Me (Q ₁ . Q ₃)	8,0 (3,0–11,0)	8,0 (4,0–11,3)	6 (2,8–10,0)	-
< 5 лет, абс. (%)	38 (33,9)	22 (30,6)	16 (40,0)	p = 0,67
5–10 лет, абс. (%)	31 (27,7)	21 (29,2)	10 (25,0)	p = 0,19
> 10 лет, абс. (%)	43 (38,4)	29 (40,3)	14 (35,0)	p = 0,47
генотип HCV				
1-й генотип, абс. (%)	57 (50,9)	36 (50,0)	21 (52,5)	p = 0,80
2-й генотип, абс. (%)	6 (5,36)	3 (4,2)	3 (7,5)	p = 0,46
3-й генотип, абс. (%)	49 (43,8)	33 (45,8)	16 (40,0)	p = 0,55

У больных ХВГС достаточно трудно определить начало вирусной инфекции и продолжительность болезни, так как у большинства из них обычно не наблюдается ярких клинических симптомов при первичном инфицировании HCV и хронизации процесса. Диагноз обычно устанавливается случайно при скрининговом исследовании на антитела к HCV [84, 137]. Поэтому для приблизительной оценки длительности заболевания за основу было взято время, прошедшее от установки диагноза ХВГС до начала терапииПППД. Длительность заболевания определялась с момента первого положительного теста на антитела к HCV, с учетом эпидемиологического анамнеза. Продолжительность заболевания менее 5 лет наблюдалось у 33,9 % пациентов, от 5 до 10 лет – у 27,7 % и 10 и более лет у 38,4 %. Пациенты с длительностью болезни более 5 лет, были статистически значимо старше пациентов с персистенцией HCV менее 5 лет ($p = 0,001$). Различий между мужчинами и женщинами по длительности болезни установлено не было ($p = 0,21$).

Среди обследованных пациентов с ХВГС – 1-й генотип определялся у 57 пациентов (50,9 %), 3-й – у 49 (43,8 %) и 2-й только у 6 человек (5,3 %), что в целом соответствует частоте распространения генотипов HCV в Российской Федерации [13]. Частота встречаемости генотипов HCV представлена на Рисунке 3.1.

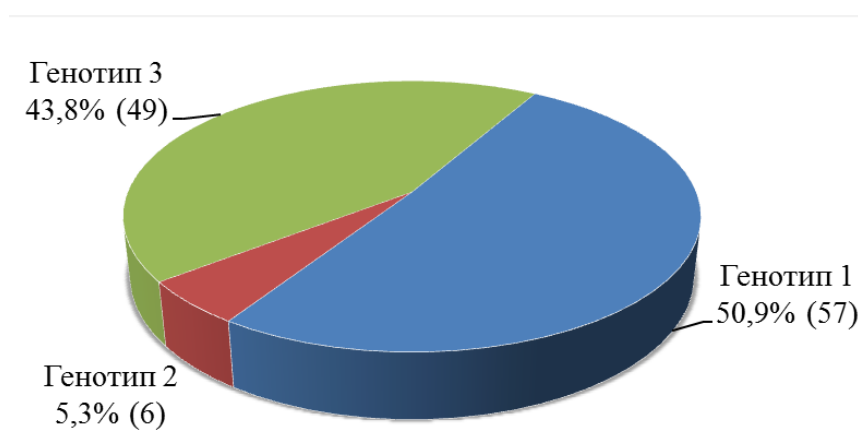


Рисунок 3.1 – Распределение больных ХВГС в зависимости от генотипа HCV

Степень ФП у больных ХВГС оценивали с помощью ультразвуковой эластографии, по шкале METAVIR. Распределение больных ХВГС в соответствии со степенью ФП по METAVIR представлено на Рисунке 3.2.

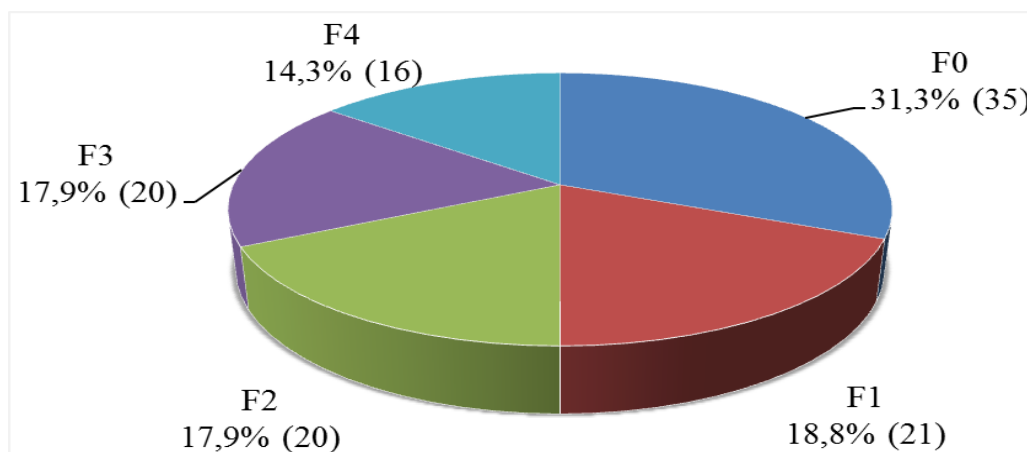


Рисунок 3.2 – Частота различных степеней фиброза печени у больных ХВГС

Эластичность печеночной ткани может принимать значения от 2,5 до 75,0 кПа. Медиана эластичности печеночной ткани у обследуемых пациентов с ХВГС составила 7,65 (5,18–10,90) кПа. Средние значения при различных стадиях ФП представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Показатели эластичности печени (кПа) у пациентов с ХВГС до терапии ПППД

Эластичность печеночной ткани, кПа	Больные ХВГС. Стадия фиброза по METAVIR				
	F0 (n = 35)	F1 (n = 21)	F2 (n = 20)	F3 (n = 20)	F4 (n = 16)
Me (Q ₁ - Q ₃)	4,80 (4,25–5,10)	6,80 (6,50–7,10)	8,90 (8,58–9,13)	11,15 (10,50–11,68)	13,20 (12,90–14,43)

Все пациенты были разделены на три группы: в первую вошли лица без фиброза (F0) или с минимальными его проявлениями (F1), во вторую – пациенты с умеренным фиброзом (F2) и в третью – с выраженным фиброзом и ЦП (F3–F4).

Общая характеристика пациентов в зависимости от степени ФП представлена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристика больных ХВГС в зависимости от степени фиброза

Характеристика	Больные ХВГС (стадия фиброза по METAVIR)		
	F0-F1 (n = 56)	F2 (n = 20)	F3-F4 (n = 36)
Мужчины, абс. (%)	32 (57,14)	17 (85,00)	23 (63,89)
Женщины, абс. (%)	24 (42,85)	3 (15,00)	13 (36,11)
χ^2	—	p = 0,037	p = 0,048
возрастная группа			
< 40 лет, абс. (%)	30 (53,57)	—	1 (2,78)
40–50 лет, абс. (%)	24 (42,86)	9 (45,00)	12 (33,33)
> 50 лет, абс. (%)	2 (3,57)	11 (55,00)	23 (63,89)
длительность болезни			
< 5 лет, абс. (%)	38 (67,86)	—	—
5–10 лет, абс. (%)	17 (30,36)	13 (65,00)	14 (38,89)
> 10 лет, абс. (%)	1 (1,78)	7 (35,00)	22 (61,11)

Наибольшее количество пациентов составили больные с F0-F1 стадией (50 % от общего числа). F2 чаще регистрировался у мужчин, чем у женщин ($p < 0,001$). F3-F4 также чаще регистрировался у мужчин старше 50 лет (63,89 %) с длительностью болезни более 10 лет (61,11 %). В группе с F0-F1 более 50 % пациентов были младше 40 лет и с длительностью болезни менее 5 лет (67,86 %). Статистический анализ показал, что пациенты с выраженным ФП ($\geq F3$) значительно старше пациентов с легким или умеренным фиброзом ($p = 0,001$). Особенности распределения стадий ФП у больных ХВГС в зависимости от генотипа HCV представлены в Таблице 3.4.

У пациентов с 1-м генотипом HCV в 61,41 % случаях диагностировалась стадия фиброза F0-F1, а у пациентов с генотипом 3 HCV – только в 36,73 % случаев ($p = 0,003$). Частота ФП F3-F4 стадий была почти в два раза выше у

больных ХВГС с 3-м генотипом, чем у пациентов с 1-м генотипом HCV (46,94 % и 21,05 % соответственно).

Таблица 3.4 – Распределение стадий фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами HCV

Группы пациентов с ХВГС	Стадия фиброза по METAVIR					
	F0-F1		F2		F3-F4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-й генотип HCV 1 (n = 57)	35	61,41	10	17,54	12	21,05
3-й генотип HCV (n = 49)	18	36,73	8	16,33	23	46,94
ОШ (ДИ)	0,37 (0,17–0,80)		0,92 (0,33–2,54)		3,32 (1,42–7,75)	
X ²	0,012		0,87		0,005	
p	< 0,05		> 0,05		< 0,05	
Примечание: ОШ – отношения шансов, ДИ – доверительный интервал; уровень значимости критерий Хи-квадрат и точный двусторонний критерий Фишера (p < 0,05).						

Пациенты с 3-м генотипом по длительности болезни не отличались от пациентов с 1-м генотипом ($7,90 \pm 3,34$ и $7,18 \pm 4,40$ соответственно; $p = 0,45$). Но абсолютный риск прогрессирования ФП до развития выраженного фиброза и ЦП (F3-F4) у пациентов с 3-м генотипом HCV составил 0,47, что более чем в два раза превышает соответствующий показатель (0,21) у пациентов с 1-м генотипом. Это соответствует данным различных исследователей [87] о более быстром прогрессированию фиброза у пациентов с HCV 3-го генотипа, чем у инфицированных HCV 1-го и 2-го генотипов. Выявленные закономерности сами по себе являются интересным фактом и, возможно, объясняют некоторые клиничко-лабораторные отличия при сопоставлении пациентов с различными генотипами.

При анализе историй болезни и детальном опросе пациентов более 31 % из них на момент осмотра жалоб не предъявляли. Другая часть пациентов отмечала только наличие диспептического (снижение аппетита, дискомфорт в области печени) и астенического (снижение работоспособности, нарушение сна) синдромов (Рисунок 3.3).

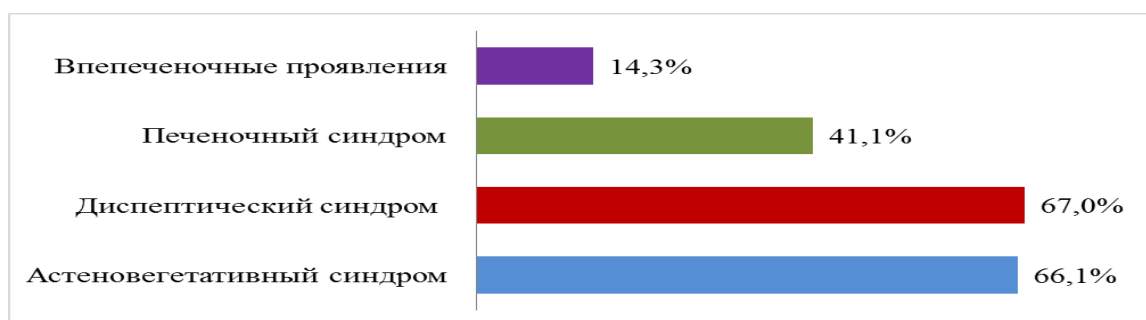


Рисунок 3.3 – Частота клинических синдромов у пациентов с ХВГС

Клинические симптомы чаще отмечались, как незначительные не мешающие нормальной повседневной деятельности. Проявления печеночного синдрома отмечались у 41,1 % больных. Некоторые пациенты отмечали периодический кожный зуд. Наличие желтухи в анамнезе установлено менее чем у трети пациентов. При физикальном и инструментальном обследовании (методом УЗИ) у 37,5 % пациентов определялась гепатомегалия. Внепеченочные проявления (в основном в виде пальмарной эритемы и телеангиоэктазий) регистрировались только у 14,3 % пациентов.

Наблюдались различия в клинической картине у больных с разными генотипами HCV. Пациенты с третьим генотипом имели более выраженную симптоматику по сравнению с больными с первым генотипом HCV (Рисунок 3.4).

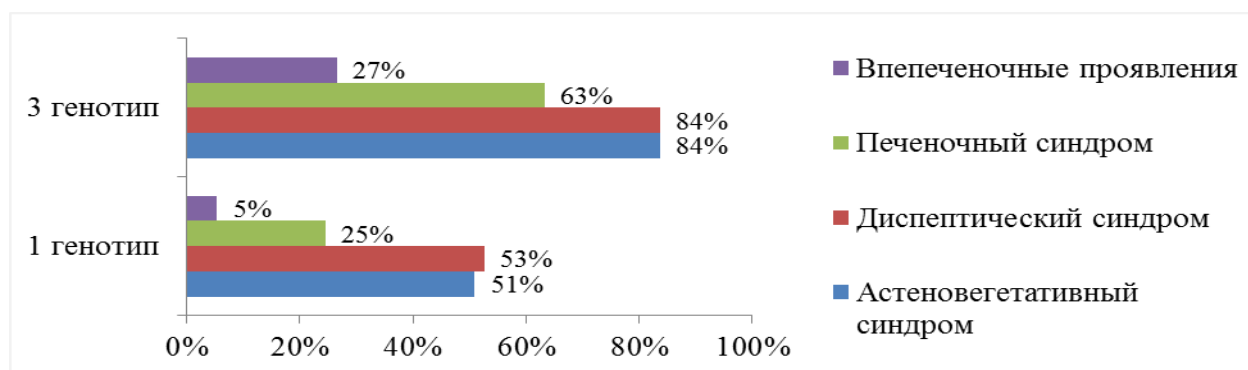


Рисунок 3.4 – Частота клинических синдромов у больных с ХВГС в зависимости от генотипа HCV

Частота выявления и интенсивность клинических симптомов возрастала при увеличении стадии ФП независимо от генотипа HCV (Рисунок 3.5).

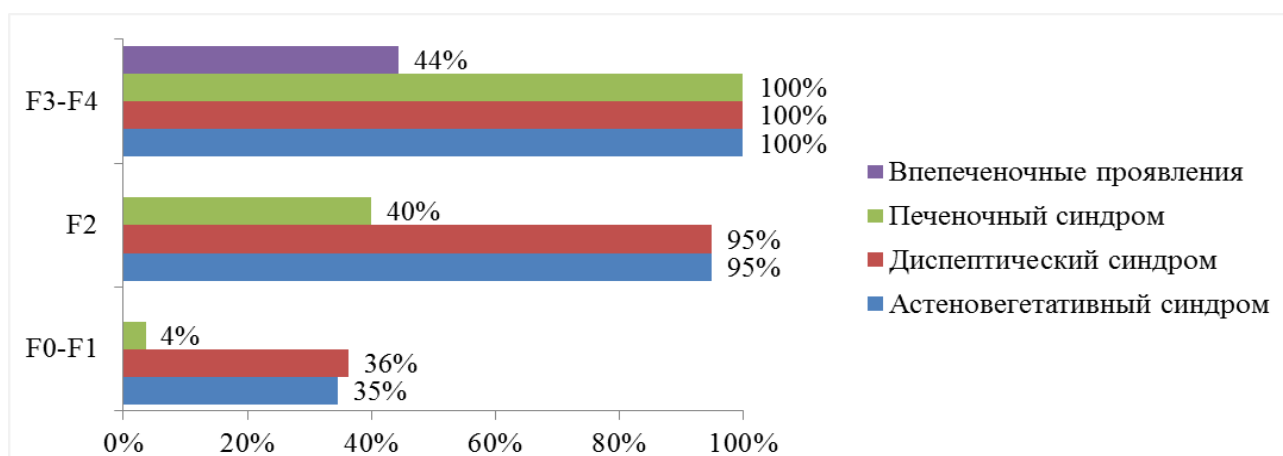


Рисунок 3.5 – Частота клинических синдромов у больных с ХВГС в зависимости от степени ФП

Астеновегетативный и диспептический синдромы в легкой степени отмечались у 35 % пациентов уже на ранних стадиях заболевания (F0-F1). Все пациенты с F3-F4 в той или иной степени предъявляли жалобы на тошноту, дискомфорт (тяжесть) в области печени, периодический кожный зуд. При осмотре и по данным УЗИ у них в 100 % случаев определялась гепатомегалия, регистрировались внепеченочные проявления заболевания.

На фоне отсутствия выраженных клинических симптомов ранних стадиях (F0-F2), отклонения от нормы в результатах анализа крови часто могут быть первыми признаками поражения печени. Среди рутинных лабораторных тестов важными маркерами гепатита являются: увеличенная активность аминотрансфераз АЛТ и АСТ, изменение отношения АСТ/АЛТ, повышенная концентрация билирубина и снижение числа тромбоцитов.

У пациентов с ХВГС повышенная активность АЛТ и АСТ регистрировалась в 81,25 % случаев ($n = 91$) с ХВГС, диапазон колебаний составил (от 4 до 320 ед/л). Значимых различий между активностью ферментов у мужчин и женщин установлено не было ($p = 0,398$). Статистически значимых различий в уровне

активности АЛТ у пациентов с 3-м генотипом в сравнении с лицами с 1-м генотипом, также установлено не было, но активность АСТ у пациентов с 3-м генотипом была статистически значимо выше (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Активность АЛТ и АСТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от генотипа (Me (Q1–Q3))

Показатели	Больные ХВГС		p
	1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	
Активность АЛТ (ед/л)	55,0 (34,0–90,0)	72,0 (46,0–125,0)	p = 0,055
Активность АСТ (ед/л)	56,0 (32,1–98,0)	80,0 (49,7–128,0)	p = 0,020

Продолжительность инфицирования HCV может иметь значение для развития ЦП, и пациенты с более длительными периодами инфицирования могут иметь более высокий уровень АЛТ и АСТ. Обнаружена только умеренная положительная связь между активностью аминотрансфераз в сыворотке крови и продолжительностью инфекции HCV (АЛТ $r = 0,36$ и АСТ $r = 0,42$).

Высокой активности АЛТ не наблюдалась ни у одного из обследуемых пациентов (Таблица 3.6.).

Таблица 3.6 – Уровни активности АЛТ у больных ХВГС до лечения ПППД в зависимости от генотипа HCV (абс., %)

Активность АЛТ, ед/л	Больные ХВГС		χ^2 ; p
	1-й генотип (n = 57)	3-й генотип (n = 49)	
< 34 (норма)	15 (26,32)	5 (10,20)	= 0,035; p < 0,05
до 3 N (34-102)	28 (49,12)	26 (53,06)	= 0,69; p > 0,05
от 3 до 10 N (102-340)	14 (24,56)	18 (36,74)	= 0,17; p > 0,05

Хотя различий в степени активности АЛТ в зависимости от генотипа не установлено, у пациентов с 1-м генотипом нормальный уровень АЛТ

регистрировался чаще (26,32 %) чем у пациентов с 3-м генотипом (10,20 %, $p < 0,05$).

Уровни активности АЛТ и АСТ различались в зависимости от стадии ФП, обнаруживая умеренно значимую положительную корреляцию ($r = 0,40$ и $r = 0,48$ соответственно; $p < 0,05$). Активность АЛТ и АСТ у пациентов с ФП F3-F4 выше, чем у пациентов с F0-F1 и F2 (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Уровень активности АЛТ и АСТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП (Me (Q1–Q3))

Показатели	Больные ХВГС		
	фиброз F0-F1 (n = 56)	фиброз F2 (n = 20)	фиброз F3-F4 (n = 36)
Активность АЛТ, ед/л	47,00 (34,23–74,65)	65,00 (29,85–83,75)	116,00 (64,00–154,50) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Активность АСТ, ед/л	45,80 (31,75–75,50)	67,00 (30,80–87,50)	126,00 (81,63–173,25) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями пациентов со степенью фиброза F0- F1; p_2 – -//- с показателями пациентов со степенью фиброза F2.			

Процентное соотношение уровней активности АЛТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП представлено на Рисунке 3.6. При F0-F1 уровень АЛТ в пределах референтных значений был зарегистрирован только в 25,0 % случаев, повышенная активность фермента в пределах трех норм (от 34 до 102 ед/л) определялась в 58,9 % случаев. При F3-F4 практически у всех пациентов (кроме одного) регистрировалась повышенная активность АЛТ. У 44,4 % из них отмечалась низкая биохимическая активность (до 3 норм) и 52,8 % – умеренная активность.

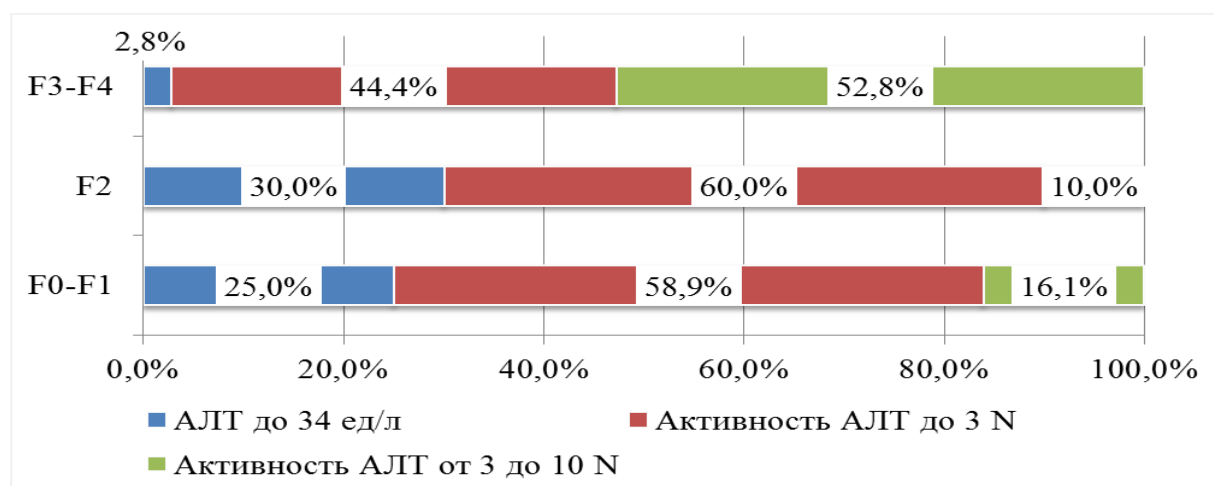


Рисунок 3.6 – Распределение уровней активности АЛТ у пациентов с ХВГС при разных степенях ФП

Отдельные сывороточные маркеры обладают недостаточной диагностической ценностью при оценке стадии ФП. Расчетные индексы, включающие комбинацию стандартных лабораторных показателей лучше коррелируют с гистологическим фиброзом [2, 118, 143]. Соотношение активности АСТ и активности АЛТ (АСТ/АЛТ) достаточно часто используется в качестве индекса ФП, хотя данные о его значимости весьма противоречивы [111, 138]. Хорошо изученными и информативными при ХВГС индексами также считаются индексы APRI и FIB-4 [10, 24, 43, 59]. Согласно последним клиническим рекомендациям выраженный фиброз (F3) и ЦП (F4) соответствует значениям FIB-4 $> 3,25$ и APRI $> 1,5$ (для F4 – APRI $> 2,0$). Для F0-F1 характерны индексы фиброза: FIB-4 $< 1,45$ и APRI $< 0,5$. Значения FIB-4 в пределах от 1,45 до 3,25 и APRI от 0,5 до 1,5 – считаются сомнительными результатами. FIB-4 $< 1,45$ имеет отрицательное прогностическое значение 90 % для прогрессирующего ФП [59]. У обследованных пациентов соотношение АСТ/АЛТ $\geq 1,0$ в группе с F0-F1 наблюдалось в 16,8 % случаев, причем только у пациентов с F1 стадией фиброза. При F2 – у 85,00 % пациентов, а в группе F3-F4 – в 100 % случаев (Рисунок 3.7).

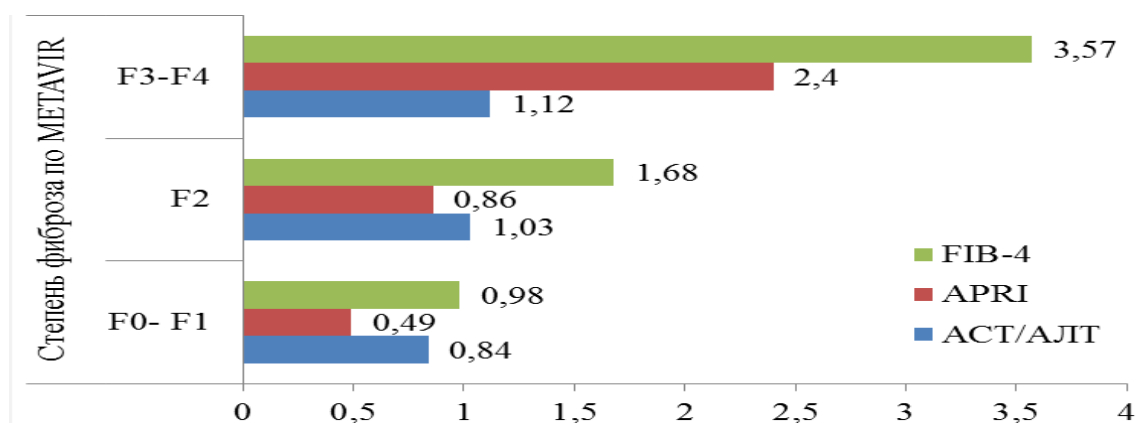


Рисунок 3.7 – Индексы FIB-4, APRI, АЛТ/АСТ при различных стадиях ФП у пациентов с ХВГС до лечения

Среднее соотношение АСТ / АЛТ у пациентов с ЦП ($n = 16$) было выше, чем у пациентов без цирроза печени ($n = 96$) ($1,19 \pm 0,08$ против $0,90 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Значения APRI и FIB-4 также имели значимые отличия в зависимости от стадии ФП и позволили правильно идентифицировать пациентов с минимальной (F0-F1) и тяжелой степенью ФП (F3-F4).

Эти индексы показали хорошие результаты при выявлении пациентов без ФП, а также при выявлении выраженного ФП. Между индексами фиброза FIB-4, APRI, АСТ/АЛТ и показателями жесткости печени (в кПа) установлена прямая, статистически значимая корреляционная связь (Рисунок 3.8).

Не установлено статистически значимых различий в значениях индексов APRI, FIB-4, АЛТ/АСТ в зависимости от генотипа, тем не менее, повышенные индексы ФП чаще регистрировалось у пациентов с третьим генотипом, чем с первым ($p < 0,05$) (Таблица 3.8).

У пациентов с третьим генотипом шанс развития ФП регистрировался почти в 3 раза выше, по сравнению с пациентами с 1-м генотипом, что позволяет расценивать персистенцию 3-го генотипа HCV как неблагоприятный фактор, влияющий на прогрессирование заболевания.

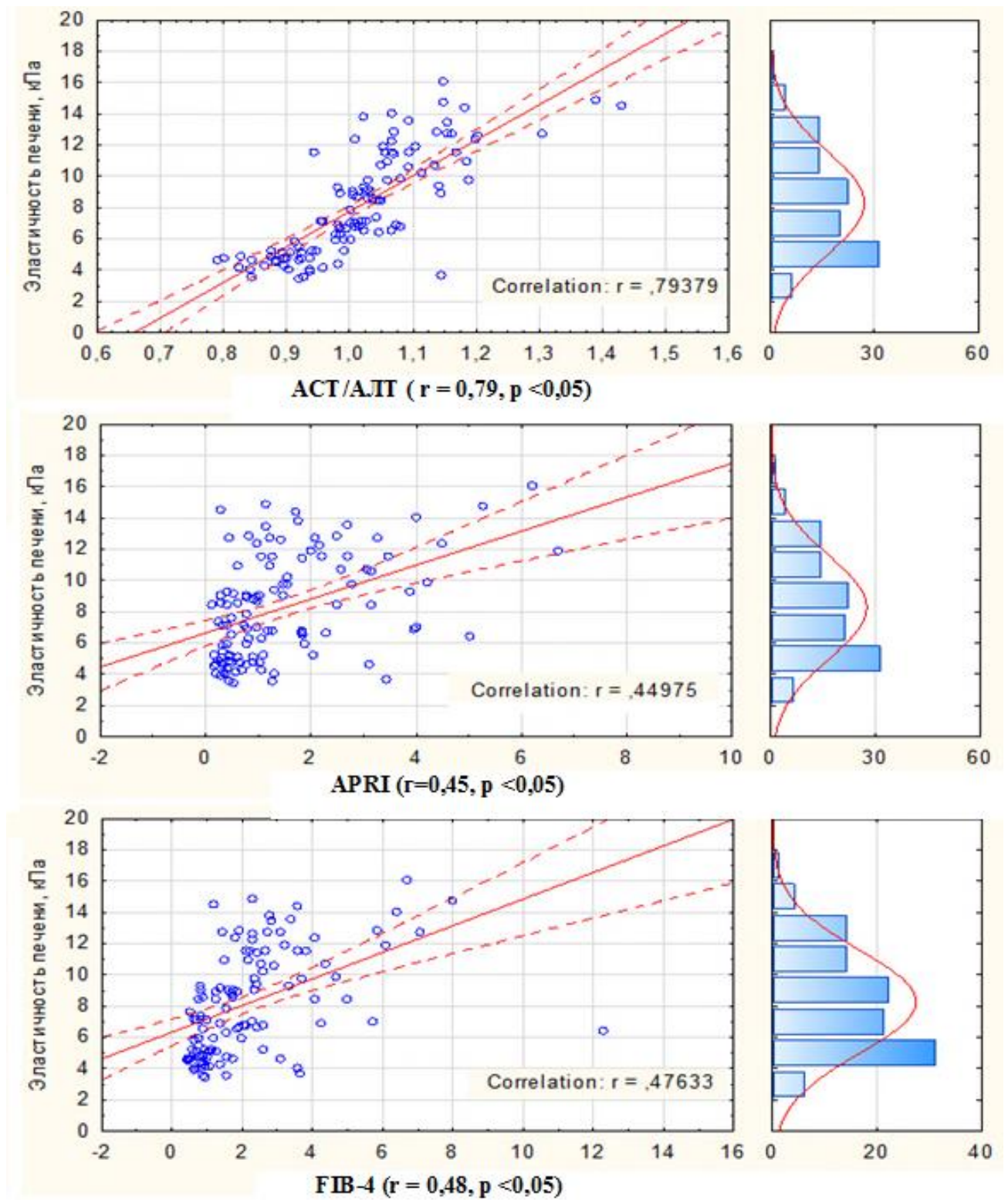


Рисунок 3.8 – Диаграммы рассеяния и линии регрессии, показывающие положительную связь между показателями эластичности печени (кПа) и индексами ФП

Таблица 3.8 – Индексы APRI, FIB-4, АЛТ/АСТ у пациентов с ХВГС до лечения ПППД в зависимости от генотипа HCV

Больные ХВГС	Индексы фиброза печени (абс., %)		
	АСТ/АЛТ > 1,0	FIB-4 > 3,25	APRI > 1,5
3-й генотип HCV (n = 49)	36 (73,47)	23 (46,9)	15 (30,61)
1-й генотип HCV (n = 57)	27 (47,37)	13 (22,81)	7 (12,28)
ОШ; ДИ;	3,08 (1,36–6,99)	2,99 (1,30–6,90)	3,15 (1,16–8,54)
X ²	= 0,007	= 0,009	= 0,021
p	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Примечание: рассчитаны отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) для ОШ; уровень значимости Критерий Хи-квадрат и точный двусторонний критерий Фишера (p < 0,05).			

Уровень билирубина был повышен только у 28,57 % (n = 32) обследуемых пациентов. У мужчин концентрация общего билирубина была несколько выше (медиана 16,10 мкмоль/л), чем у женщин (медиана 13,05 мкмоль/л) (p = 0,003), хотя и находилась в референтных значениях. Не было установлено различий в концентрации билирубина в зависимости от генотипа HCV (p = 0,892). Концентрация общего билирубина вне обострения заболевания практически не выходила за границы физиологической нормы, но все же уровень билирубина статистически значимо возрастал при увеличении степени ФП (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Концентрация общего билирубина и абсолютное количество тромбоцитов у пациентов с ХВГС в зависимости от степени фиброза печени до леченияПППД (Me (Q1–Q3))

Степень фиброза по METAVIR	Общий билирубин (мкмоль/л)	Количество тромбоцитов (109/л)
F0-F1 (n = 56)	13,20 (10,95–16,25)	243,00 (203,50–292,25)
F2 (n = 20)	15,80 (14,33–23,25) $p_1 < 0,05$	225,00 (183,00–290,5)
F3-F4 (n = 36)	18,35 (13,00–26,03) $p_1 < 0,001$	173,00 (133,00–220,00) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями больных с F0-F1; p_2 – -//- с показателями больных с F2.		

Отмечалась прямая слабая корреляционная связь ($r = 0,29$; $p < 0,05$) между степенью жесткости печени (кПа) и концентрацией билирубина (мкмоль/л).

Количество тромбоцитов, как простой и неинвазивный показатель, также может использоваться для оценки степени ФП у лиц с ХВГС. У обследуемых больных медиана абсолютного количества тромбоцитов, статистически значимо уменьшалась при увеличении степени фиброза (см. Таблицу 3.9). Истинная тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 38,89 % пациентов с тяжелой стадией фиброза печени F3-F4, а при стадии ФП F0-F1 только в 5,36 % случаев ($p < 0,001$). Значимых различий в числе тромбоцитов в зависимости от генотипа установлено не было ($p = 0,89$), но тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ чаще отмечалась у пациентов с 3-м генотипом, чем с первым (24,5 % и 10,5 % соответственно).

В литературе имеются данные различных исследований, рассматривающих взаимосвязь между вирусной нагрузкой (ВН) и генотипом и ее клиническое значение [45, 151]. Уровень ВН в сыворотке крови обследуемых пациентов имел достаточно широкий диапазон значений от 360 до $1,9 \times 10^7$ МЕ/мл, медиана $1,75 \times 10^5$ МЕ/мл ($4,7 \times 10^4 - 6,4 \times 10^5$), мода – $4,0 \times 10^5$ МЕ/мл. До начала лечения

у больных ХВГС ВН распределялась следующим образом: 21,4 % пациентов имели высокую концентрацию РНК HCV ($> 800\,000$ МЕ/мл), 61,6 % – среднюю ($30\,000\text{--}800\,000$ МЕ/мл) и 17,0 % низкую ($150\text{--}30\,000$ МЕ/мл). Несмотря на тенденцию к более низким значениям ВН при 3-м генотипе по сравнению с 1-м генотипом, достоверных различий между группами обнаружено не было (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Уровень вирусной нагрузки при разных генотипах HCV

Генотипы	Вирусная нагрузка (ВН) (МЕ/мл) (Ме (Q1–Q3))	p
Генотип 1	$2,92 \times 10^5$ ($0,44 \times 10^5\text{--}7,60 \times 10^5$)	—
Генотип 2	$0,72 \times 10^5$ ($0,39 \times 10^5\text{--}1,40 \times 10^5$)	$p_1 = 0,114$
Генотип 3	$1,40 \times 10^5$ ($0,48 \times 10^5\text{--}5,20 \times 10^5$)	$p_1 = 0,464$ $p_2 = 0,224$
Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями больных с генотипом 1 HCV; p_2 – -/- с показателями больных с генотипом 2 HCV.		

Частоты низкой ($< 30\,000$ МЕ/мл), средней ($30\,000\text{--}800\,000$ МЕ/мл) и высокой ($> 800\,000$ МЕ/мл) ВН составили соответственно 14,3 %, 24,5 % и 61,2 % для пациентов, инфицированных генотипом 3 и 19,3, 15,8 и 64,9 % соответственно для пациентов с 1-м генотипом.

Литературные данные о зависимости концентрации вируса в плазме крови (вирусной нагрузке) и активности АЛТ достаточно противоречивы. Одни авторы сообщают о высокой вирусной нагрузке у пациентов с ХВГС с повышенной активностью АЛТ. Другие отмечают, что ВН была значительно выше у пациентов со стабильно нормальным уровнем АЛТ. В некоторых публикациях высказывается предположение о том, что не существует существенной разницы в вирусной нагрузке между пациентами с аномальным уровнем АЛТ и пациентами с нормальным уровнем АЛТ.

У обследуемых пациентов между активностью АЛТ и уровнем ВН определялась только слабая прямая корреляционная связь ($r = 0,22$; $p < 0,05$), представленная на Рисунке 3.9.

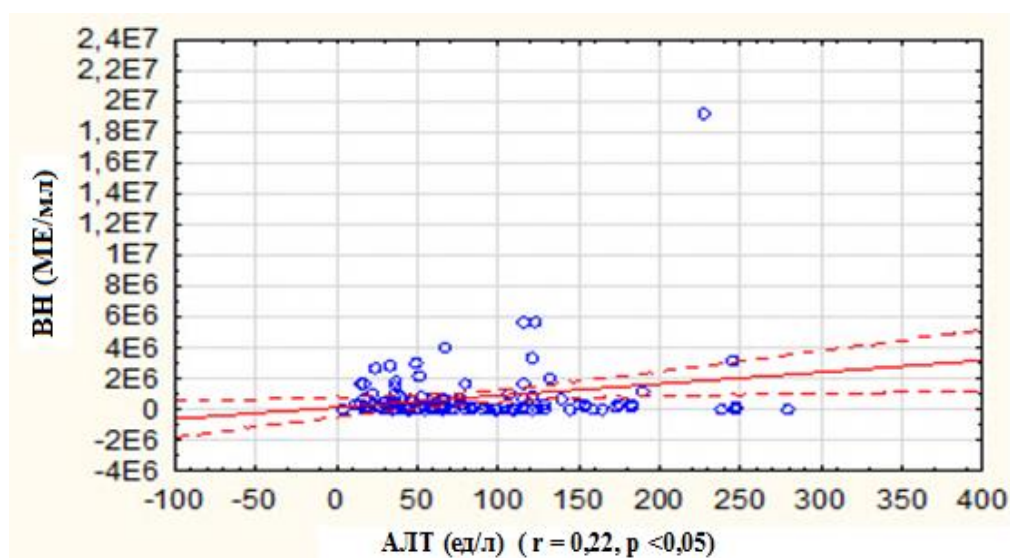


Рисунок 3.9 – Диаграмма рассеяния и линия регрессии, показывающая слабую положительную связь между активностью АЛТ (ед/л) и уровнем вирусной нагрузки (МЕ/мл)

Высокая ВН (более 800 000 МЕ/мл) в сочетании с высокой воспалительной активностью (АЛТ больше 3 норм) у пациентов с 3-м генотипом определялась у 22,4 % пациентов, а с 1-м генотипом всего в 14,0 % случаев ($p > 0,05$) (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Взаимосвязь между показателями вирусной нагрузки и уровнем АЛТ у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами

Показатели	Высокая ВН + высокая активность АЛТ		Низкая ВН + низкая активность АЛТ	
	абс.	%	абс.	%
1-й генотип HCV	8	14,03	14	24,56
3-й генотип HCV	11	22,44	11	22,45
ОШ; ДИ; X ² p	1,77 (0,65–4,84) = 0,26 p > 0,05		0,89 (0,36–2,19) = 0,80 p > 0,05	
Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал для ОШ; уровень значимости Критерий Хи-квадрат и точный двусторонний критерий Фишера (p < 0,05).				

Между 3-м генотипом HCV и высокой ВН в сочетании с высокой активностью АЛТ существует только слабая связь (коэффициент сопряженности Пирсона = 0,109).

Установлено, что уровень ВН не имел статистически значимых различий от степени ФП (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Вирусная нагрузка (МЕ/мл) у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени фиброза печени по METAVIR (Ме (Q₁–Q₃))

Степень фиброза	Вирусная нагрузка (ВН)	p
F0-F1	$1,42 \times 10^5$ ($0,46 \times 10^5$ – $6,53 \times 10^5$)	—
F2	$1,96 \times 10^4$ ($0,48 \times 10^5$ – $1,40 \times 10^5$)	$p_1 = 0,697$
F3-F4	$1,92 \times 10^5$ ($0,44 \times 10^5$ – $6,92 \times 10^5$)	$p_1 = 0,686$ $p_2 = 0,837$
Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями больных F0-F1; p_2 – -//- с показателями больных с F2.		

Но комбинация степени ВН и активности АЛТ имела некоторые отличия в зависимости от степени ФП. Так у пациентов с ФП F3-F4 в 38,9 % случаев определялась высокая ВН в сочетании с умеренной активностью АЛТ (> 5 норм), а у пациентов с ФП F0-F1 только в 10,7 % ($p < 0,05$). При F0-F1 практически в половине случаев встречалась высокая ВН в сочетании с низкой активностью АЛТ (< 3 норм), а при ФП F3-F4 только в 25 % ($p < 0,05$) (Рисунок 3.10).

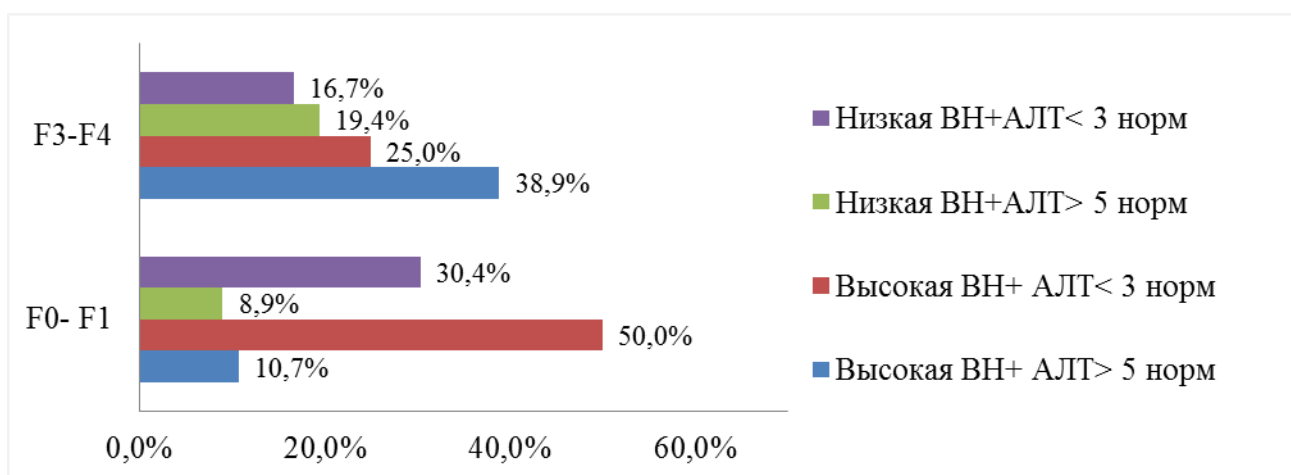


Рисунок 3.10 – Сочетание вирусной нагрузки и активности АЛТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП

Медианная концентрация РНК HCV составила $1,75 \times 10^5$ МЕ/мл (межквартильный размах $4,70 \times 10^4$ – $6,41 \times 10^5$). У мужчин концентрация РНК HCV была статистически значимо выше, чем у женщин (Ме (Q₁–Q₃) $2,78 \times 10^5$ ($5,10 \times 10^4$ – $9,30 \times 10^5$) и $1,00 \times 10^5$ ($4,21 \times 10^4$ – $2,89 \times 10^5$) МЕ/мл соответственно, $p = 0,039$). После наступления менопаузы концентрация РНК HCV у женщин увеличивалась (Ме (Q₁–Q₃) $8,40 \times 10^4$ ($2,24 \times 10^4$ – $8,40 \times 10^4$) и $1,56 \times 10^5$ ($4,60 \times 10^4$ – $1,82 \times 10^6$, $p = 0,047$).

При анализе показателей развернутого анализа крови у пациентов с ХВГС отмечалось только повышение относительного и абсолютного числа моноцитов, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (Ме (Q₁–Q₃) 8,40 % (7,00 % – 10,03 %) – 6,77 % (5,46 % – 9,81 %), $p = 0,010$; $0,56 \times 10^9$ /л ($0,46 \times 10^9$ /л – $0,70 \times 10^9$ /л) и $0,45 \times 10^9$ /л ($0,36 \times 10^9$ /л – $0,59 \times 10^9$ /л), $p = 0,001$ соответственно). Не было выявлено статистически значимых различий в абсолютных значениях лейкоцитарной формулы в зависимости от генотипа HCV.

В группе пациентов с ФП F3-F4 регистрировалось статистически значимое снижение абсолютного количества лейкоцитов и моноцитов по сравнению с пациентами с F0-F1. Но абсолютной лейкопении ($< 4,0 \times 10^9$ /л) и моноцитопении ($< 0,2 \times 10^9$ /л) не наблюдалось ни при одной стадии ФП. Показатели

лейкоцитарной формулы у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХВГС при различных степенях фиброза печени (Me (Q₁- Q₃))

Показатели	Степень фиброза по METAVIR		
	F0-F1 (n = 56)	F2 (n = 20)	F3-F4 (n = 36)
Количество лейкоцитов (10 ⁹ /л)	6,96 (5,92–8,45)	6,94 (5,88–7,94)	6,11 (5,12–7,45) p ₁ < 0,05
Количество нейтрофилов (10 ⁹ /л)	3,70 (2,97–4,79)	3,59 (2,94–4,34)	3,34 (2,57–4,02)
Количество лимфоцитов (10 ⁹ /л)	2,26 (1,81–2,96)	2,17 (1,77–2,79)	2,08 (1,61–2,67)
Количество моноцитов (10 ⁹ /л)	0,61 (0,49–0,72)	0,52 (0,45–0,65)	0,54 (0,40–0,65) p ₁ < 0,05
Примечание: p ₁ – статистически значимые различия с показателями больных с F0-F1.			

Полученные результаты, подтверждают низкую лабораторную значимость общего анализа крови вне периода обострения ХВГС.

Считается, что HCV обычно вызывает хроническое воспаление, опережая иммунный надзор хозяина, подавляя или изменяя врожденный и адаптивный иммунитет. Тип реакции иммунной системы, характеризующий состояние врожденного и адаптивного иммунитета, рассчитывается из соотношения абсолютного количества гранулоцитов и лимфоцитов [27]. Всего определяется пять возможных типов реакции иммунной системы. У больных ХВГС установлены четыре типа реагирования. В 18,8 % случаях зарегистрировано угнетение иммунной системы, в 42,9 % – ареактивность иммунной системы, активация адаптивного иммунитета в 33,9 % и активация врожденного иммунитета только в 4,4 % случаев.

Характер реакции иммунного ответа зависит от реакции костного мозга и рассчитывается как соотношение относительного и абсолютного количества лимфоцитов [27]. У пациентов с ХВГС в 33,3 % случаев отмечалась активация лимфопоэза и 33,9 % случаев – нормореакция.

Таким образом, среди пациентов с ХВГС преобладали пациенты с 1-м (50,89 %) и 3-м (43,75 %) генотипами HCV и длительностью заболевания более 5 лет (66,07 %). Частота ФП F0-F1 составила 61,4 % у больных с 1-м генотипом и 36,7 % у лиц с 3-м генотипом ХВГС ($p < 0,05$). Частота ФП F3-F4 была равна 21,05 % у пациентов с 1-м генотипом и 46,94 % у больных с 3-м генотипом ХВГС ($p < 0,05$). Абсолютный риск развития F3-F4 стадии ФП у пациентов с 3-м генотипом HCV выше, чем у пациентов с 1-м генотипом HCV (0,47 и 0,21 соответственно). Клинические проявления заболевания также чаще отмечались у пациентов с третьим генотипом HCV по сравнению с первым.

У пациентов с 3-м генотипом базовая (до лечения) активность АСТ была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных с 1-м генотипом (Me, (Q1–Q3) 80,0 (49,70–128,0) и 56,0 (32,1–98,0) соответственно). У больных с 1-м генотипом активность АЛТ в пределах нормы регистрировалась в 26,3 % случаев, а у пациентов с 3-м генотипом – только 10,2 % ($p < 0,05$). Частота повышенного содержания АЛТ в крови превалировала у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ХВГС (89,8 против 73,7 %, $p < 0,05$). Содержание АЛТ выше 3 норм регистрировалась у 36,7 % пациентов с 3-м генотипом и у 24,6 % лиц с 1-м генотипом ХВГС, но статистически значимыми эти различия не были ($p > 0,05$). Повышенные индексы ФП чаще регистрировались у пациентов с третьим генотипом, чем с первым ($p < 0,05$). У пациентов с третьим генотипом шанс развития ФП был примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с 1-м генотипом.

Комбинация высокой ВН и высокой воспалительной активности, ассоциированная с ФП F3-F4, в обеих сравниваемых группах определялась у 22,4 % больных с 3-м генотипом и только у 14,0 % пациентов с 1-м генотипом ХВГС. Между 3-м генотипом HCV и высокой ВН в сочетании с высокой активностью АЛТ была отмечена слабая связь (коэффициент сопряженности Пирсона = 0,109).

Полученные результаты позволяют считать, что инфицирование 3-м генотипом HCV можно расценивать как неблагоприятный прогностический

фактор. Больные ХВГС, вызванным 3-м генотипом вируса, демонстрируют ускоренные темпы фиброгенеза, по сравнению с пациентами с 1-м генотипом, независимо от других факторов риска. Персистенция HCV практически в 61,61 % случаев вызывает ареактивность или угнетение иммунной системы, и только у трети пациентов происходит активация адаптивного иммунитета.

3.2 Динамика клинико-лабораторных показателей после лечения препаратами прямого противовирусного действия

ЛечениеПППД в 100 % случаев привело к УВО. Различий в ответе на лечение у пациентов с разными генотипами HCV обнаружено не было.

До лечения повышенная активность АЛТ регистрировалась у 81,25 % пациентов с диапазоном колебаний до 320 ед/л, а после лечения только у 15,09 % с максимальным значением АЛТ 90 ед/л. Активность АЛТ после проведенного леченияПППД статистически значимо снизилась как в группе с 1-м, так и 3-м генотипом (Рисунок 3.11).

Не установлено статистически значимых различий в концентрации общего билирубина ($p = 0,248$), абсолютного количества тромбоцитов ($p = 0,609$) и лейкоцитов ($p = 0,806$) до и после лечения. Но абсолютное количество моноцитов статистически значимо ($p = 0,04$) снизилось после леченияПППД (Me (Q1–Q3) 0,51 (0,42–0,63) и 0,56 (0,46–0,70) соответственно). Различий в количестве моноцитов в зависимости от генотипа не зарегистрировано.

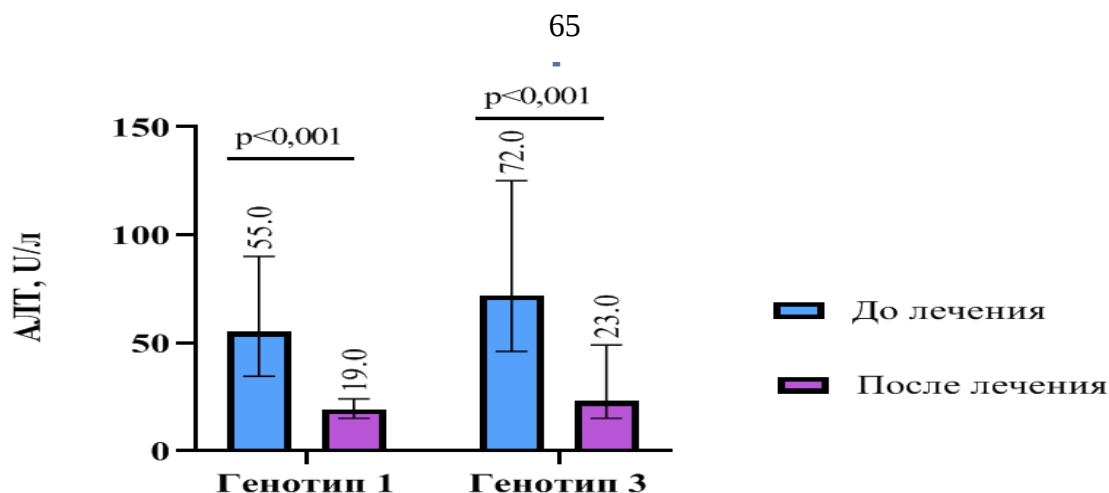


Рисунок 3.11 – Динамика активности АЛТ до и после лечения у пациентов с ХВГС

После достижения УВО возможен как регресс ФП, так и его прогрессирование. У пациентов с первым и с третьим генотипами HCV после лечения наблюдалось значимое улучшение показателей жесткости печени, по сравнению с исходным уровнем (Рисунок 3.12).

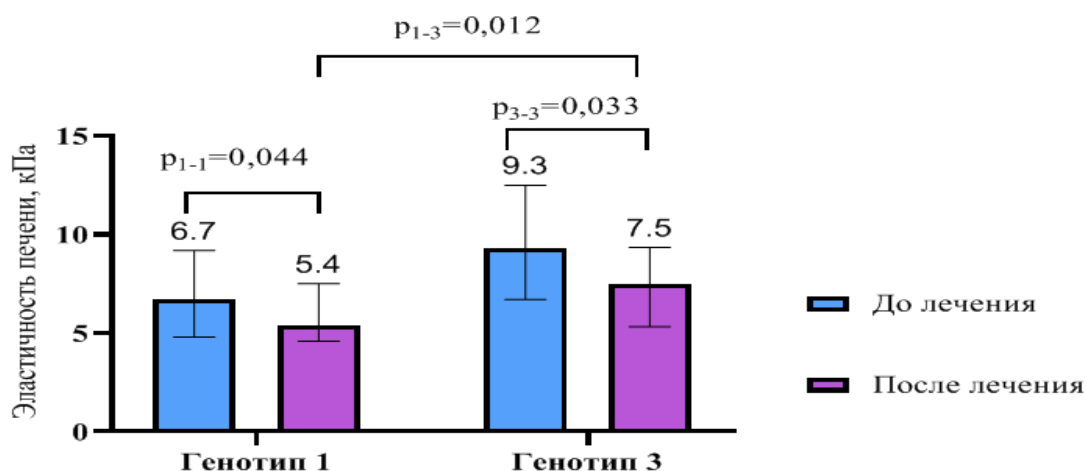


Рисунок 3.12 – Динамика показателей жесткости печени (Кпа) до и после лечения у пациентов с ХВГС

Тем не менее, показатели эластичности печени после лечения оставались

статистически значимо выше у пациентов с 3-м генотипом, по сравнению с первым ($p = 0,012$). Незначительное увеличение показателя жесткости печени в 6,1 % отмечено только у пациентов с 3-м генотипом HCV (степень ФП при этом не увеличивалась). Изменение степени ФП после лечения ПППД представлено на Рисунке 3.13.

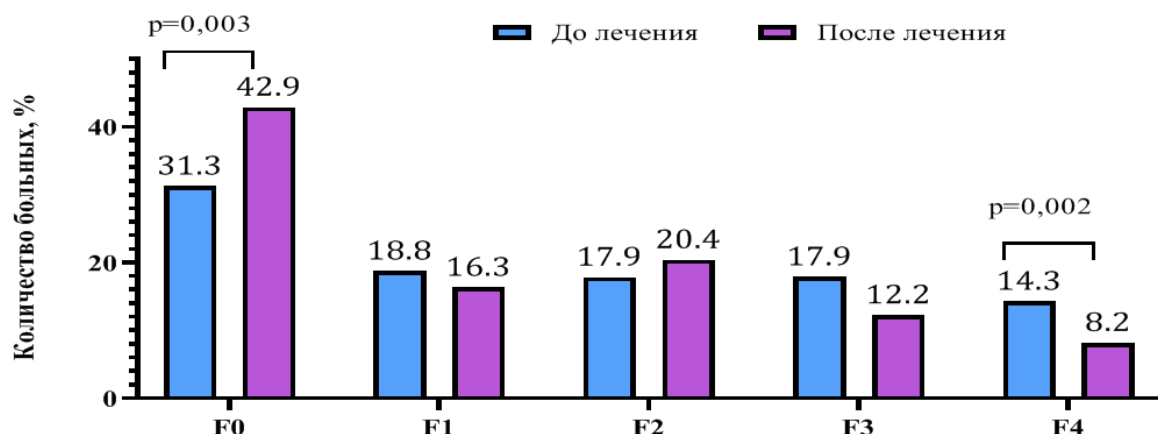


Рисунок 3.13 – Изменение степени ФП у пациентов с ХВГС после лечения ПППД

Количество пациентов, отнесенных к F4 (класса А по Чайлд-Пью), после лечения ПППД снизилось на 6,13 % ($p = 0,003$), а с F0 увеличилось на 11,61 % ($p = 0,002$). Это подтверждает данные различных исследователей, что ФП и даже цирроз могут регрессировать у большого процента пациентов с ХВГС после достижения УВО [46, 88, 146, 149, 154, 155].

В зависимости от изменения степени ФП после лечения ПППД больных ХВГС были разделены на две группы: пациенты, у которых после лечения степень фиброза не изменилась (группа 1 – 72 человека), и пациенты, у которых степень фиброза уменьшилась после лечения (группа 2 – 26 человек) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Характеристика больных ХВГС в зависимости от изменения степени ФП после лечения ПППД

Параметры	Группа 1 степень ФП не изменилась (n = 72)	Группа 2 степень ФП уменьшилась (n = 26)	p
Возраст (лет), Me (Q ₁ –Q ₃)	40 (38–46)	41 (39–46)	p = 0,917
Женщины/Мужчины, %	30 (41,67)/42 (58,33)	10 (38,46)/16 (61,54)	p = 0,889
Генотип 1 HCV, n (%)	38 (52,8 %)	10 (38,5 %)	p = 0,256
Генотип 2 HCV, n (%)	4 (5,6 %)	2 (7,7 %)	p = 0,654
Генотип 3 HCV, n (%)	30 (41,6 %)	14 (53,8 %)	p = 0,359
до лечения ПППД (Me (Q ₁ –Q ₃))			
ВН (МЕ/мл)	100 000 (34 600–72 000)	172 000 (84 000–268 000)	p = 0,634
АЛТ (МЕ)	65,5 (39,0–107,5)	86,0 (71,0–125,0)	p = 0,027
Билирубин (мкмоль/л)	14,5 (12,0–18,7)	16,0 (15,0–27,0)	p = 0,009
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	217,5 (185,0–290,0)	219,0 (168,0–245,0)	p = 0,250
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,72 (5,67–8,01)	6,44 (5,24–9,06)	p = 0,901
Нейтрофилы (%)	54,9 (50,0–56,6)	56,7 (51,8–62,9)	p = 0,149
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,55 (2,97–4,42)	3,65 (2,77–5,28)	p = 0,716
Лимфоциты (%)	35,1 (30,7–36,9)	30,8 (27,8–35,1)	p = 0,046
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,26 (1,88–2,84)	1,83 (1,61–2,70)	p = 0,069
после лечения ПППД (Me (Q ₁ –Q ₃))			
АЛТ (МЕ)	19,5 (14,5– 9,0) p ₁ < 0,001	22,5 (15,5–26,0) p ₁ < 0,001	p = 0,647
Билирубин (мкмоль/л)	12,0 (11,0–16,8) p ₁ = 0,007	15,0 (14,0–16,0) p ₁ = 0,005	p = 0,281
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	223,0 (190,5–274,0)	249,0 (228,0–286,0) P ₁ < 0,001	p = 0,049
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,33 (5,19–7,30) p ₁ = 0,006	7,61 (6,56–9,26) p ₁ = 0,012	p < 0,001
Нейтрофилы (%)	52,2 (46,0–60,2)	53,8 (49,9–61,2)	p = 0,257
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,15 (2,49–4,13)	4,66 (3,28–5,25)	p < 0,001

Продолжение Таблицы 3.14

Параметры	Группа 1 степень ФП не изменилась (n = 72)	Группа 2 степень ФП уменьшилась (n = 26)	p
после лечения ПППД (Me (Q1–Q3))			
Лимфоциты (%)	33,5 (28,4–41,1)	32,4 (29,7–37,4)	p = 0,782
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	2,13 (1,62–2,70) $p_1 = 0,036$	2,39 (1,94–3,56) $p_1 = 0,015$	p = 0,012
Примечание: p_1 – статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения			

Данные группы больных ХВГС были сопоставимы по возрасту, полу и распределению по генотипу HCV. По уровню ВН группы больных 1 и 2 не различались между собой. Однако, были установлены особенности в распределении ВН в зависимости от степени ФП в группе 2 (Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks: $H = 18,77$, $p = 0,003$). При дальнейшем анализе установлено, что в этой группе пациентов максимальный уровень ВН выявлялся при степени ФП F3–F4 (Me = 268000 ME/мл, Q1–Q3 = 236 000–480 000; при F1–F2: Me = 120 000 ME/мл, Q1–Q3 = 40 000–190 000; $p = 0,002$ using the Mann – Whitney U test). В группе 1 зависимости уровня ВН от степени ФП обнаружено не было: Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks: $H = 1,49$, $p = 0,475$.

В зависимости от состояния ФП после лечения ПППД у больных ХВГС до терапии обнаружены различия в активности АЛТ и содержании билирубина в крови. У пациентов группы 2 активность АЛТ и уровень билирубина был значительно выше, чем у пациентов группы 1. При этом, в обеих группах до начала лечения выявлялась положительная зависимость данных показателей от степени ФП: для группы 1 – $H = 9,36$, $p = 0,009$; для группы 2 – $H = 4,46$, $p = 0,035$ (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks).

В 1-й группе была обнаружена зависимость содержания лейкоцитов и тромбоцитов от степени ФП (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks): отрицательная зависимость (показатели понижаются с увеличением степени ФП)

с количеством тромбоцитов ($H = 9,77$, $p = 0,008$), лейкоцитов ($H = 21,36$, $p < 0,001$), абсолютным уровнем нейтрофилов ($H = 16,79$, $p < 0,001$) и лимфоцитов ($H = 14,26$, $p < 0,001$); положительная зависимость с процентным количеством лимфоцитов ($H = 6,41$, $p = 0,041$). Подобных зависимостей не было обнаружено в группе 2, но установлено снижение относительного содержания лимфоцитов в крови по сравнению с пациентами 1-й группы.

В первой группе обнаружена отрицательная взаимосвязь ВН с количеством тромбоцитов ($r = -0,26$, $p = 0,025$). Во второй группе степень ВН отрицательно коррелировала с относительным количеством нейтрофилов ($r = -0,39$, $p = 0,047$) и положительно – с абсолютным содержанием лимфоцитов в крови ($r = 0,59$, $p = 0,002$). Активность АЛТ отрицательно коррелировала с содержанием клеток крови. У пациентов группы 1 – с количеством лейкоцитов ($r = -0,40$, $p < 0,001$), абсолютным уровнем нейтрофилов и лимфоцитов ($r = -0,45$, $p < 0,001$ и $r = -0,31$, $p = 0,007$ соответственно). У пациентов группы 2 – с уровнем лейкоцитов ($r = -0,46$, $p = 0,017$) и абсолютным содержанием нейтрофилов ($r = -0,26$, $p = 0,025$).

Установлено, что у больных ХВГС после лечения ПППД независимо от изменения степени ФП, достигнут полный клиренс HCV, снизилась активность АЛТ и уровень билирубина в крови. Причем, активность АЛТ и содержание билирубина в крови у пациентов двух представленных групп после лечения ПППД выравнивались. Зависимости активности АЛТ и концентрации билирубина в крови от степени ФП у пациентов обеих групп после лечения не обнаружено (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks).

После лечения только у пациентов 2-й группы наблюдалось повышение количества тромбоцитов и лейкоцитов в крови, что привело к статистически значимому увеличению их количества по сравнению с показателями пациентов группы 1. Необходимо также отметить, что у больных первой группы отмечалось снижение уровня лейкоцитов в крови после лечения. Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов группы 1 – снизилось по сравнению с исходным уровнем, а у пациентов группы 2 – повысилось. В связи с этим, после лечения

установлено статистически значимое увеличение количества лимфоцитов у больных 2-й группы по сравнению с показателями пациентов 1-й группы.

После лечения у больных ХВГС также была исследована корреляционная зависимость между уровнем АЛТ, концентрацией билирубина и количеством популяций лейкоцитов в крови. Обнаружено, что у пациентов 1-й группы после лечения активность АЛТ в крови отрицательно взаимосвязана с процентным ($r = -0,46$, $p < 0,001$) и абсолютным ($r = -0,39$, $p < 0,001$) количеством нейтрофилов и положительно коррелирует с относительным содержанием лимфоцитов ($r = 0,39$, $p < 0,001$). У пациентов 2-й группы корреляционные зависимости уровней АЛТ и билирубина с количеством клеток в крови полностью отсутствовали.

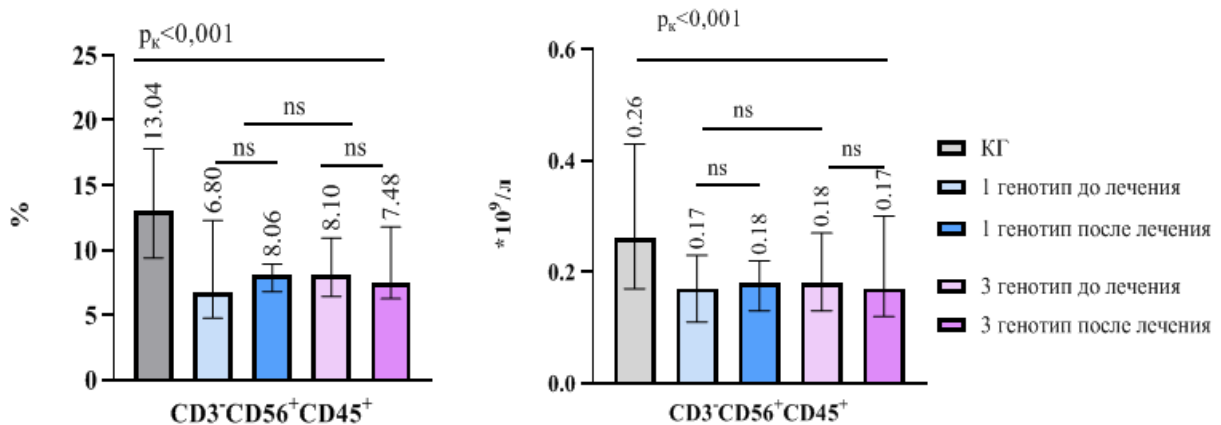
У больных ХВГС группы 1 после лечения ПППД установлена отрицательная зависимость от степени ФП (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks) количества тромбоцитов ($H = 23,83$, $p < 0,001$), лейкоцитов ($H = 13,42$, $p = 0,001$), относительного и абсолютного содержания нейтрофилов ($H = 10,86$, $p = 0,004$ и $H = 10,44$, $p = 0,005$, соответственно) и абсолютного уровня лимфоцитов ($H = 8,50$, $p = 0,014$). У пациентов группы 2 зависимости количества клеток крови от степени ФП не обнаружено.

Таким образом, лечение ПППД, независимо от генотипа HCV, в 100 % случаев приводило к УВО, исчезновению клинических симптомов и снижению активности АЛТ и уровня билирубина в крови. У 26,53 % пациентов после лечения отмечался регресс ФП. В 6,1 % случаев у пациентов с 3-м генотипом отмечалось увеличение показателей жесткости печени. У пациентов с положительной динамикой ФП после лечения зарегистрировано повышение количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов. У пациентов с отсутствием динамики ФП после лечения установлена отрицательная зависимость количества тромбоцитов ($H = 23,83$, $p < 0,001$), лейкоцитов ($H = 13,42$, $p = 0,001$), относительного и абсолютного содержания нейтрофилов ($H = 10,86$, $p = 0,004$ и $H = 10,44$, $p = 0,005$, соответственно) и абсолютного уровня лимфоцитов ($H = 8,50$, $p = 0,014$) от степени ФП.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НК-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

4.1 Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия в зависимости от генотипа вируса гепатита С

При оценке уровня НК-клеток у пациентов с ХВГС до начала лечения ПППД установлено статистически значимое снижение относительного и абсолютного содержания общих НК-клеток ($CD3^+CD56^+CD45^+$) относительно контрольной группы не зависимо от генотипа вируса (Рисунок 4.1).



Примечание: p_k – статистически значимые различия с контрольной группой; ns – нет статистически значимых различий.

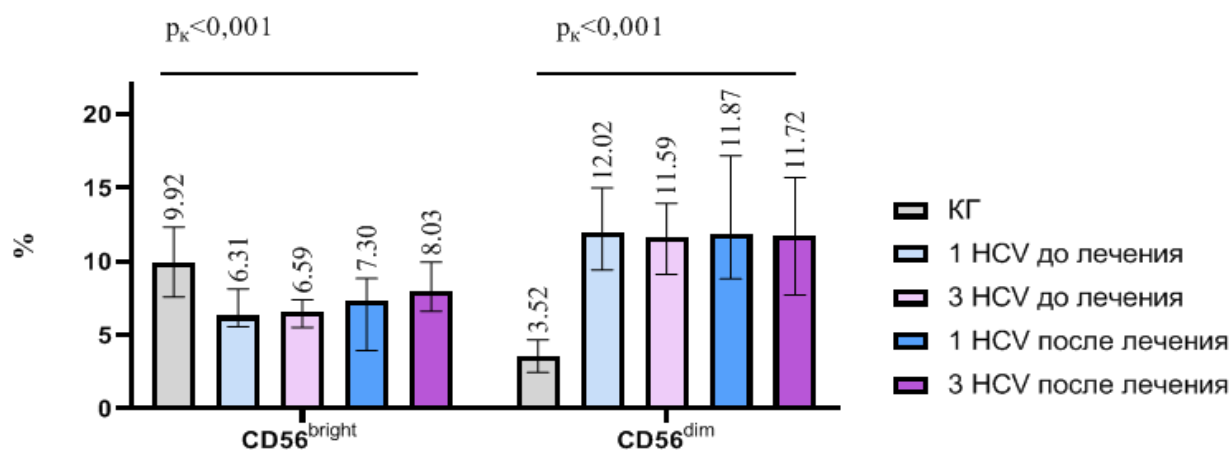
Рисунок 4.1 – Количество НК-клеток (относительное и абсолютное) у больных ХВГС до и после терапии ПППД (Me (Q1–Q3))

У больных ХВГС с длительностью инфекции более 10 лет наблюдалось значимое снижение абсолютного количества НК-клеток, по сравнению с пациентами с длительностью болезни менее пяти лет (Me (Q1–Q3) $0,15 (0,11–0,22) \times 10^9/\text{л}$ и $0,20 (0,13–0,25) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p = 0,043$). Более выраженное снижение

количества NK-клеток было зарегистрировано при сроке инфицирования более 10 лет и высокой ВН (Me (Q_1 – Q_3) 0,11 (0,09–0,18) $\times 10^9$ /л по сравнению с контрольной группой и пациентами болеющими менее 5 лет ($p < 0,001$).

После лечения и элиминации HCV абсолютное и относительное количество NK-клеток независимо от генотипа не имело значимых отличий от исходного уровня и оставалось ниже контрольных значений (см. Рисунок 4.1).

У больных ХВГС не зависимо от увеличения ($p < 0,001$) доли $CD56^{dim}$ и уменьшение ($p < 0,001$) $CD56^{bright}$ NK-клеток по сравнению с контролем (Рисунок 4.2.).



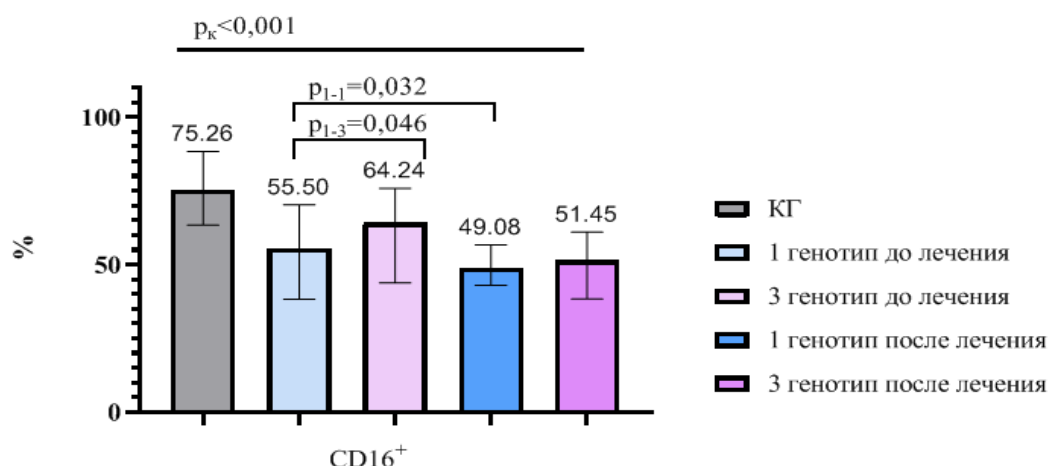
Примечание: процент NK-клеток, экспрессирующих $CD56$, представлен как доля от общей популяции лимфоцитов; p_k – статистически значимые различия с контрольной группой.

Рисунок 4.2 – Процент NK-клеток с высокой и низкой экспрессией $CD56$ у больных ХВГС до и после лечения (Me (Q_1 – Q_3))

Не было установлено различий в количестве $CD56^{bright}$ и $CD56^{dim}$ в зависимости от длительности болезни, ВН, активности АЛТ.

Элиминация HCV не привела к статистически значимым отличиям в содержании $CD56^{bright}$ и $CD56^{dim}$ по сравнению с показателями до лечения ПППД.

При хронической персистенции HCV выявлено снижение количества клеток $CD16^+$, более выраженное у пациентов с 1-м генотипом, чем с третьим ($p = 0,046$) (Рисунок 4.3).



Примечание: процент CD16⁺-клеток представлен как доля от NK-клеток; p_k – статистически значимые различия с контрольной группой; * – значимость различий при $p < 0,05$.

Рисунок 4.3 – Доля CD16⁺ NK-клеток у пациентов с ХВГС до и после лечения
(Me (Q₁–Q₃))

После УВО количество NK-клеток CD16⁺ у пациентов с 3-м генотипом значимо не изменилось относительно исходных значений, а у пациентов с 1-м генотипом снизилось ($p = 0,032$). На основании сочетания маркеров CD56 и CD16 установлено снижение относительного количества NK-клеток с фенотипом CD56^{bright}CD16⁺ и повышение доли клеток с фенотипом CD56^{dim}CD16[–] и CD56^{dim}CD16⁺ по сравнению с показателями контрольной группы независимо от генотипа HCV (Таблица 4.1). После УВО только у пациентов с 3-м генотипом содержание CD56^{bright}CD16[–]-клеток увеличилось относительно исходного уровня ($p = 0,022$).

Таблица 4.1 – Состав НК-клеток на основании экспрессии маркеров CD56 и CD16 у больных с ХВГС до и после леченияПППД в зависимости от генотипа HCV (Me (Q₁–Q₃))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до леченияПППД		после леченияПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1 генотип HCV (n = 53)	3 генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ , %	1,23 (0,55–2,82)	1,11 (0,72–2,13)	0,99 (0,38–1,42)	1,81 (0,78–2,21)	1,87 (1,14–2,69) p ₃₋₃ = 0,022
CD56 ^{bright+} CD16 ⁺ , %	8,02 (4,86–12,52)	5,82 (2,68–7,54) p _к = 0,008	5,31 (2,83–6,91) p _к < 0,001	4,83 (2,82–7,24) p _к = 0,011	6,06 (4,30–8,07) p _к = 0,042
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ , %	0,43 (0,25–1,38)	5,38 (2,53–11,76) p _к < 0,001	4,10 (1,40–8,69) p _к < 0,001	6,98 (5,91–12,39) p _к < 0,001	7,34 (4,37–12,08) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ , %	1,86 (0,80–2,11)	3,85 (2,07–6,36) p _к < 0,001	4,17 (2,05–6,64) p _к < 0,001	4,08 (2,55–5,80) p _к < 0,001	3,16 (1,17–4,91) p _к = 0,013
CD94 ⁺ , %	7,45 (5,67–9,84)	7,30 (4,38–9,85)	7,27 (6,02–10,82)	6,69 (4,42)	7,10 (4,46–9,45)
CD56 ^{brigh} CD94 ⁻ , %	2,07 (1,01–3,62)	2,39 (1,38–4,33)	2,45 (1,41–3,84)	3,03 (1,52–4,82)	3,65 (2,65–4,19) p _к = 0,023
CD56 ^{brigh} CD94 ⁺ , %	6,91 (2,98–10,21)	3,12 (1,56–5,06) p _к < 0,001	3,55 (1,35–5,33) p _к < 0,001	2,88 (1,40–5,39) p _к < 0,001	2,72 (1,41–4,21) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD94 ⁻ , %	0,37 (0,23–2,52)	8,05 (4,27–14,07) p _к < 0,001	5,17 (2,71–9,96) p _к < 0,001 p ₁₋₃ = 0,014	8,93 (5,14–11,78) p _к < 0,001	6,54 (3,11–14,23) p _к < 0,001 p ₁₋₃ = 0,014

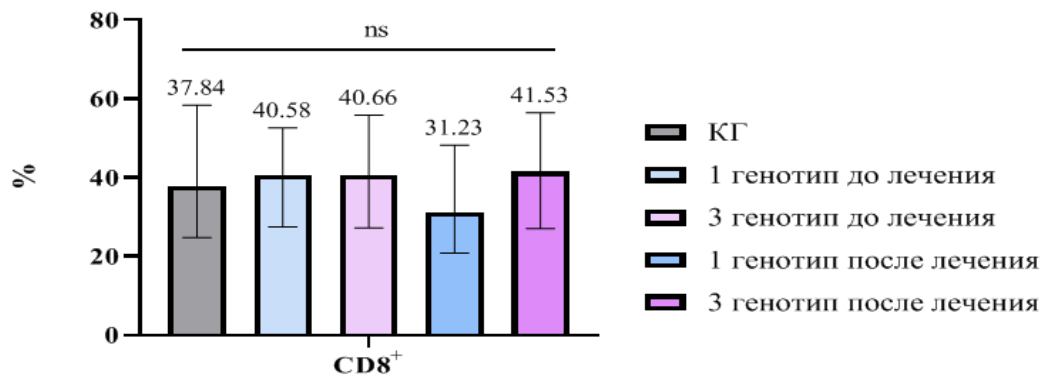
Продолжение Таблицы 4.1

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{dim} CD94 ⁺ , %	0,18 (0,06–3,92)	3,88 (1,57–5,30) p _к < 0,001	3,81 (1,83–5,50) p _к < 0,001	4,25 (3,42–4,86) p _к < 0,001 p ₁₋₁ = 0,036	3,99 (1,42–5,46) p _к < 0,001
Примечание: процент НК-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов; p _к – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p ₁₋₃ – статистически значимые различия в группах пациентов с 1-м и 3-м генотипами HCV; p ₁₋₁ – статистически значимые различия в группах пациентов с 1-м генотипом до и после лечения; p ₃₋₃ – статистически значимые различия в группах пациентов с 3-м генотипом до и после лечения					

До начала лечения, не установлено отличий в количестве $CD94^+$ NK-клеток, у больных ХВГС и контрольной группы (см. Таблицу 4.1). Но у здоровых людей уровень $CD56^{bright}CD94^+$ в 38,4 раза превышал содержание $CD56^{dim}CD94^+$ -клеток, а у больных ХВГС содержание NK-клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD94^+$ и $CD56^{dim}CD94^+$ было практически одинаковым. У пациентов с 1-м генотипом HCV зарегистрирован значимо высокий уровень $CD56^{dim}CD94^+$ по сравнению с пациентами с 3-м генотипом ($p = 0,014$).

После достижения УВО процент $CD94^+$ NK-клеток статистически значимо не изменился, по сравнению с контролем и исходным уровнем. Только у пациентов с 1-м генотипом доля NK-клеток $CD56^{dim}CD94^+$ возросла относительно показателей до лечения ($p = 0,036$).

Общее количество NK-клеток $CD8^+$ у пациентов с 1-м и 3-м генотипом HCV не имело значимых различий с показателями контроля и между собой (Рисунок 4.4).



Примечание: процент $CD8^+$ -клеток представлен как доля от NK-клеток; ns-нет статистически значимых различий.

Рисунок 4.4 – Доля $CD8^+$ NK-клеток у больных ХВГС до и после лечения
(Me (Q_1 – Q_3))

После лечения общее количество NK-клеток $CD8^+$ не изменилось от исходных значений не зависимо от генотипа HCV. Доля NK-клеток с различной экспрессией CD8 CD16 и CD56 представлена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Доля NK-клеток экспрессирующих CD56, CD16 и CD8 у больных ХВГС до и после лечения (Me (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD8 ⁻ , %	0,53 (0,25–1,61)	0,83 (0,36–1,36)	0,71 (0,29–1,25)	1,14 (0,66–1,56) p _к = 0,015	1,06 (0,67–1,46) p _к = 0,028 p ₃₋₃ = 0,032
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD8 ⁺ , %	0,57 (0,18–0,87)	0,36 (0,20–0,54) p _к = 0,005	0,28 (0,10–0,51) p _к = 0,008	0,28 (0,15–0,49) p _к = 0,042	0,59 (0,29–0,89) p ₃₋₃ = 0,021 p ₁₋₃ = 0,007
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁻ , %	3,99 (2,07–5,93)	2,31 (1,46–3,38) p _к = 0,001	2,60 (1,34–3,67) p _к = 0,004	3,32 (2,42–4,85)	2,12 (1,15–3,36) p _к = 0,009 p ₁₋₃ = 0,024
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	2,24 (0,55–5,05)	2,34 (1,27–3,68)	2,34 (1,27–3,68)	2,57 (1,18–3,75)	2,06 (1,37–3,21)
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD8 ⁻ , %	0,09 (0,03–1,01)	6,48 (2,83–9,36) p _к < 0,001	4,38 (1,96–6,79) p _к < 0,001 p ₁₋₃ = 0,047	5,08 (2,64–7,54) p _к < 0,001	4,59 (1,80–10,46) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD8 ⁺ , %	0,05 (0,02–0,13)	0,53 (0,25–0,90) p _к < 0,001	0,78 (0,32–1,15) p _к < 0,001	0,37 (0,28–0,61) p _к < 0,001	0,75 (0,40–0,94) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁻ , %	0,08 (0,03–3,61)	2,59 (1,07–3,81) p ₁ = 0,001	2,78 (1,29–4,55) p _к < 0,001	2,72 (1,23–4,29) p ₁ = 0,004	1,75 (1,05–3,78) p ₁ = 0,007 p ₃₋₃ = 0,006

Продолжение Таблицы 4.2

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,14 (0,01–0,93)	1,54 (0,96–2,53) p _к < 0,001	1,71 (0,92–2,77) p _к < 0,001	1,54 (0,84–2,38) p _к < 0,001	2,21 (0,95–2,88) p _к < 0,001
Примечание: процент NK-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов; p _к – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p ₁₋₃ – статистически значимые различия в группах пациентов с 1-м и 3-м генотипами HCV; p ₁₋₁ – статистически значимые различия в группах пациентов с 1-м генотипом до и после лечения; p ₃₋₃ – статистически значимые различия в группах пациентов с 3-м генотипом до и после лечения.					

Установлено, что независимо от генотипа до лечения отмечалось повышение процента $CD56^{dim}CD16^{+}CD8^{+}$, $CD56^{dim}CD16^{+}CD8^{-}$, $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{+}$ и $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{-}$ клеток и снижение $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{+}$, $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{-}$. Зарегистрировано снижение доли $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{-}$ NK-клеток у пациентов с 3-м генотипом HCV, по сравнению с первым ($p = 0,047$).

Выявлена положительная корреляционная связь между количеством $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{+}$ NK-клеток и уровнем ВН ($r = 0,25$, $p = 0,047$) у больных с 1-м генотипом HCV.

После УВО фракция $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{-}$ -клеток у пациентов с 3-м генотипом увеличилась относительно исходных значений ($p = 0,032$). Тем не менее, процент $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{-}$ -клеток стал выше контрольных значений в обеих группах. Доля клеток $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{+}$ после лечения увеличилась относительно исходных значений у пациентов с 3-м генотипом ($p = 0,021$) и превысила показатели пациентов с 1-м генотипом ($p = 0,007$).

У пациентов с 1-м генотипом увеличилась фракция $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток относительно исходных значений и стала выше показателей пациентов с 3-м генотипом. Процент $CD56^{dim}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток после лечения уменьшилась у пациентов с 3-м генотипом ($p = 0,06$).

У больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами не зарегистрировано статистически значимых отличий в проценте $CD57^{+}$ NK-клеток по сравнению с контролем и между собой. После лечения процент экспрессии CD57 на NK-клетках не изменился по сравнению с исходными значениями (Таблица 4.3).

Дополнительно изучены подгруппы NK-клеток на основании экспрессии трех поверхностных молекул CD16, CD56 и CD57. Установлено повышение доли $CD56^{dim}16^{+}CD57^{-}$, $CD56^{dim}16^{+}CD57^{+}$, $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{-}$, $CD56^{dim}16^{-}CD57^{+}$ и снижение $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{+}$ NK-клеток по сравнению с показателями контрольной группы независимо от генотипа.

Таблица 4.3 – Доля НК-клеток экспрессирующих CD16, CD56 и CD57 у больных ХВГС до и после лечения (Me (Q1–Q3))

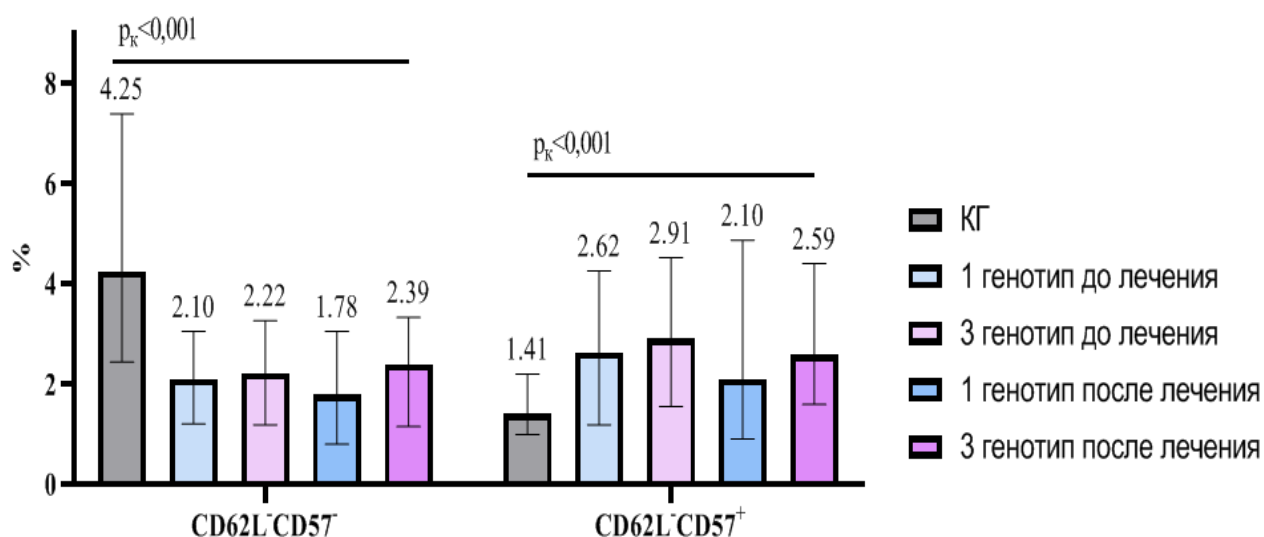
Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ , %	4,19 (2,15–4,90)	3,37 (2,10–4,41)	3,65 (2,64–4,96)	4,31 (3,04–5,28)	3,03 (2,38–4,14)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,78 (0,51–1,38)	0,91 (0,50–1,66)	0,91 (0,34–1,41)	1,15 (0,54–1,44)	1,19 (0,87–1,80)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,30 (0,04–1,03)	0,42 (0,19–0,77)	0,53 (0,11–0,70)	0,49 (0,23–0,61)	0,59 (0,31–0,69)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	2,10 (1,28–4,28)	2,68 (1,46–5,07)	2,19 (1,18–3,19)	3,83 (2,39–4,98)	3,91 (2,11–4,54) p ₃₋₃ = 0,002
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,56 (2,50–7,48)	2,04 (1,26–2,98) p _к < 0,001	2,19 (1,00–3,46) p _к < 0,001	2,50 (1,44–3,83) p _к = 0,011	2,25 (1,42–3,63) p _к = 0,009
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,10 (0,05–1,09)	4,11 (2,00–11,44) p _к < 0,001	7,60 (2,19–10,35) p _к < 0,001	6,96 (5,06–11,79) p _к < 0,001 p ₁₋₁ = 0,011	7,60 (3,17–12,75) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,04 (0,03–0,21)	0,41 (0,21–0,68) p _к < 0,001	0,58 (0,23–0,90) p _к < 0,001	0,51 (0,17–0,69) p _к = 0,003	0,66 (0,27–0,76) p _к = 0,003
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,09 (0,04–2,14)	1,75 (0,96–3,19) p _к < 0,001	1,94 (1,40–2,95) p _к < 0,001	1,88 (0,98–2,11) p _к = 0,008	1,46 (1,18–2,26) p _к = 0,010

Продолжение Таблицы 4.3

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,41 (0,01–2,02)	2,31 (1,10–3,49) p _к < 0,001	2,46 (1,05–5,50) p _к < 0,001	2,25 (1,36–3,71) p _к = 0,005	2,64 (1,25–3,50) p _к = 0,003
Примечание: процент NK-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов; p _к – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p1-1 – статистически значимые различия в группах пациентов с 1-м генотипом до и после лечения; p 3-3 – статистически значимые различия в группах пациентов с 3-м генотипом до и после лечения.					

После лечения количество субпопуляций клеток в зависимости от экспрессии CD57, CD56 и CD16 не имело отличий от исходного уровня, только у пациентов с 1-м генотипом HCV отмечалось повышение количества CD56^{dim}CD16⁺CD57⁺-клеток ($p = 0,011$).

До и после лечения не зависимо от генотипа не было обнаружено значимых различий в количестве CD62L⁺ NK-клеток у больных ХВГС и контролем. Установлено уменьшение фракции CD62L⁺CD57⁺ NK-клеток ($p < 0,001$) и увеличение CD62L⁺CD57⁺ ($p < 0,001$) у больных ХВГС по сравнению с показателями здоровых людей как до, так после достижения УВО (Рисунок 4.5).



Примечание: процент CD62L⁺CD57⁻ и CD62L⁺CD57⁺-клеток представлен как доля от как доля от общей популяции лимфоцитов.

Рисунок 4.5 – Доля CD62L⁺ NK-клеток в зависимости от экспрессии CD57 у больных ХВГС до и после лечения (Me (Q₁–Q₃))

Вне зависимости от генотипа HCV количество CD38⁺ NK-клеток у пациентов с ХВГС было ниже, а CD 73⁺-клеток выше, чем в контрольной группе (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Доля NK-клеток экспрессирующих CD38 и CD73 у больных ХВГС до и после лечения (Me (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		до лечения ПППД		после лечения ПППД	
		1-й генотип HCV (n = 57)	3-й генотип HCV (n = 49)	1-й генотип HCV (n = 53)	3-й генотип HCV (n = 45)
CD56 ⁺ CD38 ⁺ , %	1,46 (1,20–2,91)	0,90 (0,43–1,34) p _к = 0,00к	0,75 (0,38–1,41) p _к < 0,00к	0,94 (0,55–1,60) p _к < 0,001	0,96 (0,30–1,75) p _к < 0,001
CD56 ⁺ CD73 ⁺ , %	0,09 (0,02–0,15)	0,59 (0,25–0,90) p _к < 0,001	0,65 (0,28–0,94) p _к < 0,001	0,39 (0,26–0,89) p _к < 0,001	0,57 (0,36–0,80) p _к < 0,001
CD38 [–] CD73 [–] , %	10,60 (5,79–14,82)	4,90 (2,32–9,53) p _к < 0,001	4,91 (2,51–7,46) p _к < 0,001	5,08 (1,82–7,36) p _к < 0,001	4,53 (2,86–8,37) p _к = 0,001
CD38 [–] CD73 ⁺ , %	0,11 (0,03–0,26)	0,47 (0,19–0,85) p _к < 0,001	0,58 (0,21–0,80) p _к < 0,001	0,33 (0,18–0,72) p _к < 0,001	0,54 (0,31–0,68) p _к < 0,001
CD38 ⁺ CD73 [–] , %	1,50 (1,23–3,01)	0,81 (0,33–1,29) p _к = 0,010	0,70 (0,33–1,35) p _к < 0,001	0,83 (0,34–1,33) p _к < 0,001	1,04 (0,35–1,35) p = 0,034
CD38 ⁺ CD73 ⁺ , %	0,04 (0,02–0,28)	0,08 (0,04–0,11) p _к < 0,001	0,09 (0,04–0,12) p _к < 0,001	0,10 (0,05–0,14) p _к < 0,001	0,08 (0,04–0,10) p _к < 0,001
Примечание: процент NK-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов; p _к – статистически значимые различия по сравнению с контролем.					

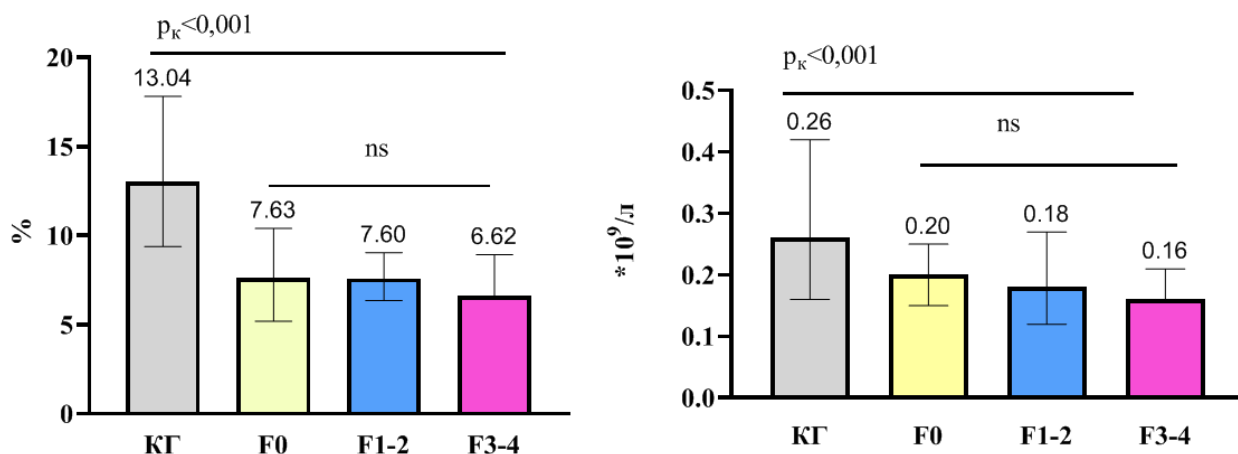
Установлено снижение $CD38^+CD73^-$ и $CD38^-CD73^-$ фракций NK-клеток и увеличение $CD38^+CD73^+$ и $CD38^-CD73^+$ у больных ХВГС вне зависимости от генотипа HCV относительно контроля ($p < 0,001$).

Статистически значимых изменений в количестве этих субпопуляций после УВО в зависимости от генотипа HCV не выявлено.

Таким образом, исследование показало, что у больных ХВГС исходно наблюдается уменьшение количества общих NK-клеток. Наиболее выраженное снижение отмечается при длительной персистенции HCV (> 10 лет) и в условиях высокой ВН. Не зависимо от генотипа вируса изменения фенотипа NK-клеток при ХВГС характеризуются снижением количества $CD56^{bright}$ -цитокин-продуцирующих и повышением уровня $CD56^{dim}$ -цитотоксических клеток. Отмечается изменение содержания клеточных фракций с экспрессией молекул CD8, CD57 и CD94, что указывает на формирование хронической активации и истощения NK-клеток. Снижение $CD62L^-CD57^-$ NK-клеток и увеличение $CD62L^-CD57^+$ нарушает баланс между эффекторными и пролиферирующими клетками. После УВО дисбаланс в составе NK-клеток сохраняется и мало зависит от генотипа HCV. Слабая зависимость от генотипа, выявленных изменений в субпопуляционном составе NK-клеток, свидетельствует об общей реакции иммунной системы на персистенцию HCV, а не о специфическом ответе на конкретный генотип.

4.2 Особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от степени фиброза печени

Установлено, снижение относительного и абсолютного содержания общих NK-клеток относительно показателей контрольной группы ($p < 0,001$) независимо от степени ФП (Рисунок 4.6). После леченияПППД у всех обследованных пациентов с ХВГС независимо от стадии ФП сохранилось низкое процентное и абсолютное количество общих NK-клеток.



Примечание: p_k – статистически значимые различия с контрольной группой; ns-нет статистически значимых различий.

Рисунок 4.6 – Количество НК-клеток у больных ХВГС с различной степенью фиброза печени до лечения (Me (Q1–Q3))

При исследовании фенотипа НК-клеток выявлено, что только у больных с F3-F4 по сравнению с контрольным диапазоном наблюдается снижение уровня $CD56^{bright}CD16^{-}$ НК-клеток ($p = 0,07$) (Таблица 4.5). Количество $CD56^{bright}CD16^{+}$ -клеток у больных с ФП F1-F2 и F3-F4 понижено относительно контрольных значений ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно) и показателей пациентов с фиброзом F0 ($p = 0,048$ и $p = 0,016$ соответственно). С помощью критерия Краскела – Уоллиса установлено уменьшение уровня $CD56^{bright}CD16^{+}$ -клеток у больных ХВГС с повышением степени ФП ($H = 6,65$, $p = 0,036$). Независимо от степени ФП у обследованных пациентов относительно контроля повышается количество $CD56^{dim}CD16^{-}$ и $CD56^{dim}CD16^{+}$ НК-клеток ($p < 0,001$). Уменьшение количества $CD56^{bright}CD94^{+}$ -клеток и увеличение фракций $CD56^{dim}CD94^{+}$ и $CD56^{dim}CD94^{-}$ НК-клеток зарегистрировано у всех больных ХВГС, независимо от степени ФП.

Таблица 4.5 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD16, CD56 и CD 94 до лечения в зависимости от степени фиброза (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ , %	1,23 (0,55–2,82)	1,20 (0,56–2,11)	1,10 (0,80–1,60)	0,78 (0,37–1,46) p _к = 0,017
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ , %	8,02 (4,86–12,52)	6,40 (4,53–7,25)	5,17 (2,65–6,99) p _к = 0,002; p ₁ = 0,048	5,37 (1,14–6,39) p _к < 0,001; p ₁ = 0,016
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ , %	0,43 (0,25–1,38)	5,15 (1,90–9,70) p _к < 0,001	5,09 (2,86–12,60) p _к < 0,001	4,86 (1,52–15,80) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ , %	1,86 (0,80–2,11)	3,68 (0,65–5,10) p _к = 0,008	3,60 (1,92–7,16) p _к < 0,001	5,47 (2,44–7,98) p _к < 0,00; p ₁ = 0,006
CD56 ^{bright} CD94 ⁻ , %	2,07 (1,01–3,62)	2,34 (1,48–4,23)	2,68 (1,44–4,01)	3,01 (1,67–4,30)
CD56 ^{bright} CD94 ⁺ , %	6,91 (2,98–10,21)	4,04 (2,98–6,43) p _к = 0,011	3,35 (1,39–6,10) p _к < 0,001	3,65 (1,18–4,94) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD94 ⁻ , %	0,37 (0,23–2,52)	13, 41 (3,67–15,72) p _к < 0,001	8,45 (2,99–11,14) p _к < 0,001; p ₁ = 0,042	5,54 (1,82–9,29) p _к < 0,001; p ₁ = 0,007
CD56 ^{dim} CD94 ⁺ , %	0,18 (0,06–3,92)	3,47 (1,57–4,99) p _к = 0,002	4,29 (1,59–5,78) p _к < 0,001	4,55 (1,68–5,88) p _к < 0,001

Продолжение таблицы 4.5

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
MFI CD94				
CD56 ^{bright} , %	8,32 (6,36–11,90)	8,95 (7,39–13,92)	10,70 (8,43–13,81) p _к = 0,009; p ₁ = 0,011	10,92 (7,82–16,10) p _к = 0,014
CD56 ^{dim} , %	6,33 (5,27–8,80)	6,79 (6,07–8,25)	7,79 (7,03–8,89)	8,78 (6,62–11,13) p _к = 0,018; p ₁ = 0,009
Примечание: p _к – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p ₁ – -//- с показателями больных со степенью фиброза F0.				

При прогрессировании ФП доля $CD56^{dim}CD94^{-}$ -клеток снижается ($N = 8,84$, $p = 0,012$). Между количеством $CD56^{dim}CD94^{-}$ и степенью эластичности печени (в кПк) зарегистрирована умеренная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,39$, $p < 0,05$).

Относительно значений контрольной группы и пациентов с F1-F2 и F3-F4 повышается уровень экспрессии CD94 оцениваемый по средней интенсивности флуоресценции (MFI) для $CD56^{bright}$ NK-клеток. У пациентов с F3-F4 уровень MFI CD94 на $CD56^{bright}$ и $CD56^{dim}$ NK-клетках увеличен по сравнению с контролем и показателями больных ХВГС без ФП.

Соотношение популяции NK-клеток, экспрессирующих CD16, CD56 и CD94 после лечения показано в Таблице 4.6.

После лечения у пациентов с F3-F4 отмечалось увеличение количества $CD56^{bright}CD16^{-}$ NK-клеток относительно исходных значений (Wilcoxon matched pairs test: $p < 0,001$), а у больных с F1-F2 выявлялся пониженный уровень этих клеток относительно показателей пациентов с F0 и F3-F4. Количество $CD56^{bright}CD16^{+}$ -клеток у больных с F0 снижалось относительно исходного уровня (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,043$) и контрольных значений. Процент клеток с фенотипами $CD56^{dim}CD16^{-}$ и $CD56^{dim}CD16^{+}$ после лечения практически не изменялся относительно исходных значений и оставался высоким по сравнению с контрольными значениями.

У пациентов без ФП относительно исходных значений увеличилась доля $CD56^{bright}CD94^{-}$ NK-клеток (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,016$) и превысила показатели контрольной группы и группы пациентов с F1-F2. Процентное содержание NK-клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD94^{+}$ после лечения не изменилось и осталось пониженным относительно контрольного диапазона независимо от степени ФП. Количество $CD56^{dim}CD94^{-}$ продолжало оставаться высоким по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 4.6 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD16, CD56 и CD94 после лечения ПППД в зависимости от исходной степени фиброза (Me (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ , %	1,23 (0,55–2,82)	1,87 (1,31–2,66)	0,91 (0,58–2,12) p ₁ = 0,017	2,43 (1,00–2,93) p ₂ = 0,009
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ , %	8,02 (4,86–12,52)	5,92 (4,03–7,10) p _к = 0,004	5,50 (2,71–7,54) p _к = 0,006	5,37 (3,33–8,10)
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ , %	0,43 (0,25–1,38)	6,94 (5,91–12,39) p _к < 0,001	6,20 (4,30–9,07) p _к < 0,001	6,70 (4,57–10,38) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ , %	1,86 (0,80–2,11)	2,92 (2,13–4,85) p _к = 0,008	3,42 (1,63–5,53) p _к < 0,001	3,74 (1,70–5,66) p _к = 0,002
CD56 ^{bright} CD94 ⁻ , %	2,07 (1,01–3,62)	4,17 (2,76–5,11) p _к = 0,004	2,49 (1,54–4,66) p ₁ = 0,035	3,49 (1,57–4,19)
CD56 ^{bright} CD94 ⁺ , %	6,91 (2,98–10,21)	3,69 (2,87–5,95) p _к = 0,010	3,15 (1,16–4,47) p _к < 0,001	4,27 (1,93–5,91) p _к = 0,004
CD56 ^{dim} CD94 ⁻ , %	0,37 (0,23–2,52)	7,22 (3,16–12,09) p _к < 0,001	6,81 (4,90–13,06) p _к < 0,001	6,39 (3,65–11,60) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD94 ⁺ , %	0,18 (0,06–3,92)	4,79 (3,11–6,35) p _к < 0,001	3,74 (1,48–6,32) p _к = 0,003	4,61 (2,00–5,01) p _к < 0,001

Продолжение таблицы 4.6

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
MFI CD94				
CD56 ^{bright} , %	8,32 (6,36–11,90)	7,62 (6,83–11,23)	9,45 (8,64–11,99)	8,89 (6,59–12,73)
CD56 ^{dim} , %	6,33 (5,27–8,80)	8,23 (5,86–8,85)	7,26 (6,43–8,38)	7,82 (6,17–8,45)
Примечание: рк – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; р1 – -/- с показателями больных со степенью фиброза F0; р2 – -/- с показателями больных со степенью фиброза F1-F2				

Но относительно исходного уровня в группе больных без ФП количество $CD56^{dim}CD94^{-}$ уменьшилось (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,005$), а у больных с F3-F4 увеличилось (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,003$).

Количество $CD56^{dim}CD94^{+}$ -клеток после лечения не изменилось и оставалось значительно более высоким, чем у лиц контрольной группы. Также необходимо отметить, что уровень экспрессии рецепторного комплекса $CD94/NKG2A$ на поверхности $CD56^{bright}$ у пациентов с F1-F2 и F3-F4 и мембране $CD56^{dim}$ NK-клеток у больных с F3-F4 снизился до уровня контрольных значений.

Установлено, что до лечения у больных ХВГС общее количество $CD8^{+}$ NK-клеток и клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{-}$, $CD56^{bright}CD16^{-}CD8^{+}$ и $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{+}$ не имело значимых различий в зависимости от степени ФП и показателей контрольной группы (Таблица 4.7).

Количество $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток снижалось ($H = 24,80$, $p < 0,001$) с увеличением степени ФП. При фиброзе F0 уровень данной фракции NK-клеток соответствовал контрольным значениям. При F1-F2 отмечалось снижение $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток относительно показателей пациентов с F0 и контрольных значений. При F3-F4 отмечалось минимальное значение фракции $CD56^{bright}CD16^{+}CD8^{-}$ NK-клеток.

Доля $CD56^{dim}CD16^{+}CD8^{+}$, $CD56^{dim}CD16^{+}CD8^{-}$, $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{-}$ и $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{+}$ NK-клеток была значительно больше у больных ХВГС по сравнению с группой контроля не зависимо от степени ФП. Но с повышением степени ФП количество NK-клеток с фенотипом $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{-}$ начинало снижаться ($H = 8,56$, $p = 0,014$). При F0 наблюдалось максимальное значение количества данных клеток, тогда как при F3-F4 – минимальное (в том числе, ниже, чем при F0). В тоже время содержание NK-клеток с фенотипом $CD56^{dim}CD16^{-}CD8^{+}$ было максимальным при F3-F4.

После лечения субпопуляционный состав NK-клеток, экспрессирующих CD8, CD16 и CD56 представлен в Таблице 4.8.

Таблица 4.7 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD8, CD16 и CD56 до лечения в зависимости степени фиброза (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD3–CD56+CD8–CD45+, %	5,73 (3,68–8,67)	3,72 (1,96–8,43)	4,99 (3,53–9,16)	6,17 (1,87–10,73)
CD3–CD56+CD8+CD45+, %	3,32 (2,13–5,60)	3,20 (2,28–4,28)	3,16 (2,01–4,21)	4,17 (1,97–5,60)
CD56 ^{bright} CD16 [–] CD8 [–] , %	0,53 (0,25–1,61)	0,98 (0,44–1,82)	1,10 (0,21–1,55)	0,92 (0,32–1,33)
CD56 ^{bright} CD16 [–] CD8 ⁺ , %	0,57 (0,18–0,87)	0,25 (0,15–0,50) p _K = 0,021	0,37 (0,19–0,53)	0,41 (0,32–0,55)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 [–] , %	3,99 (2,07–5,93)	3,68 (2,98–4,48)	2,51 (2,00–2,90) p _K = 0,002 p1 < 0,001	1,42 (0,36–3,12) p _K < 0,001 p1 < 0,001 p2 = 0,004
D56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	2,24 (0,55–5,05)	1,74 (1,20–3,25)	2,89 (1,33–3,90)	2,29 (0,81–3,32)
CD56 ^{dim} CD16 [–] CD8 [–] , %	0,09 (0,03–1,01)	7,34 (5,41–11,71) p _K < 0,001	4,30 (2,14–11,22) p _K < 0,001	3,57 (1,80–6,04) p _K < 0,001 p1 = 0,001
D56 ^{dim} CD16 [–] CD8 ⁺ , %	0,05 (0,02–0,13)	0,55 (0,32–0,89) p _K < 0,001	0,68 (0,41–0,91) p _K < 0,001	1,00 (0,82–1,70) p _K < 0,001 p1,2 = 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 [–] , %	0,08 (0,03–3,61)	3,18 (1,52–4,20) p _K = 0,003	2,90 (1,09–4,21) p _K < 0,001	3,61 (1,28–4,98) p _K < 0,001

Продолжение таблицы 4.7

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,14 (0,01–0,93)	1,03 (0,87–2,53) рк < 0,001	1,84 (1,03–2,73) рк < 0,001	1,79 (0,96–3,09) рк < 0,001
Примечание: рк – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p1 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F0; p2 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F1-F2.				

Таблица 4.8 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD8, CD16 и CD56 после лечения в зависимости от исходной степени фиброза (Q1–Q3)

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ⁺ CD8 ⁻ , %	5,73 (3,68–8,67)	5,39 (2,08–8,69)	4,75 (3,06–9,46)	5,40 (1,26–9,31)
CD56 ⁺ CD8 ⁺ , %	3,32 (2,13–5,60)	3,00 (2,01–3,79)	2,58 (1,29–4,07)	2,73 (2,09–4,75)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD8 ⁻ , %	0,53 (0,25–1,61)	0,68 (0,62–1,27)	1,50 (0,76–1,97) p _к < 0,001 p ₁ = 0,002	0,97 (0,70–1,48) p ₂ = 0,025
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD8 ⁺ , %	0,57 (0,18–0,87)	0,24 (0,17–0,40) p _к = 0,021	0,32 (0,11–0,80)	0,72 (0,47–0,92) P ₁ < 0,001 P ₂ = 0,013
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁻ , %	3,99 (2,07–5,93)	3,77 (2,80–5,18)	3,67 (1,48–5,40)	2,19 (1,38–3,04) p _{к,1} < 0,001 p ₂ = 0,015
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	2,24 (0,55–5,05)	2,24 (1,95–3,46)	2,03 (0,47–3,70)	2,62 (1,46–3,69)
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD8 ⁻ , %	0,09 (0,03–1,01)	5,17 (4,38–9,04) p ₁ < 0,001	5,95 (1,98–9,54) P _к < 0,001	5,48 (2,50–11,22) p _{к,1} < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD8 ⁺ , %	0,05 (0,02–0,13)	0,81 (0,34–1,47) p _к < 0,001	0,67 (0,30–0,96) p ₁ < 0,001	0,59 (0,41–0,90) p ₁ < 0,001

Продолжение таблицы 4.8

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁻ , %	0,08 (0,03–3,61)	3,39 (1,43–4,58) $p_k < 0,001$	1,42 (0,84–3,20) $P_k = 0,008$; $P_1 = 0,002$	2,71 (1,02–3,97) $p_k = 0,004$
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,14 (0,01–0,93)	2,43 (0,88–3,00) $p_k < 0,001$	1,94 (1,34–2,77) $P_k < 0,001$	1,28 (0,32–2,84) $p_k < 0,001$
Примечание: p_k – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_1 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F0; p_2 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F1-F2.				

Общее количество $CD8^+NK$ -клеток и клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD16^+CD8^+$ и $CD56^{dim}CD16^+CD8^+$ не изменилось относительно исходного уровня и контрольных значений, кроме пациентов с ФП F3-F4 у которых количество клеток экспрессирующих $CD8$, уменьшилось относительно исходного уровня ($p = 0,047$).

Количество $CD56^{bright}CD16^-CD8^-$ -клеток у пациентов с F1-F2 увеличилось относительно показателей пациентов без ФП и F3-F4 ($p_1 = 0,002$ и $p = 0,025$, соответственно).

Процент $CD56^{bright}CD16^-CD8^+NK$ -клеток у пациентов с ФП F3-F4 стал выше относительно исходного уровня ($p < 0,001$) и показателей пациентов с более низким уровнем фиброза. Отмечалось повышение уровня клеток с фенотипом $CD56^{bright}CD16^-CD8^+$ при увеличении степени ФП ($H = 13,56$, $p = 0,001$).

Необходимо также отметить, что после лечения сохранилась зависимость уровня $CD56^{bright}CD16^+CD8^-$ -клеток от степени фиброза ($H = 12,30$, $p = 0,002$), которая была выявлена у обследованных пациентов и до лечения. Процент $CD56^{bright}CD16^+CD8^-$ NK-клеток у пациентов с F3-F4 после лечения остался минимальным. У пациентов без ФП доля $CD56^{dim}CD16^-CD8^-NK$ -клеток снизилась относительно исходного уровня ($p = 0,038$). Кроме того, независимо от степени ФП после лечения было обнаружено повышение количества NK-клеток с фенотипами $CD56^{dim}CD16^-CD8^+$, $CD56^{dim}CD16^+CD8^-$ и $CD56^{dim}CD16^+CD8^+$.

Установлено, что до лечения количество $CD56^+CD57^+$ -клеток у больных ХВГС до лечения соответствует контрольному диапазону, кроме пациентов с F0 (Таблица 4.9).

Уровень этих клеток возрастает при повышении степени ФП ($H = 8,40$, $p = 0,015$), достигая максимального при F3-F4. Не установлено отличий в количестве клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD16^+CD57^-$ и $CD56^{bright}CD16^+CD57^+$ от контрольной группы и в зависимости от степени ФП.

Таблица 4.9 – Субпопуляционный состав NK-клеток, экспрессирующих CD57 и CD62L до лечения в зависимости от степени фиброза (Me (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD56 ⁺ CD57 ⁻ , %	5,60 (4,50–9,55)	4,20 (3,28–6,38) p ₁ = 0,011	5,31 (3,19–7,52) p ₁ = 0,031	7,70 (3,92–9,66) p ₁ = 0,025
CD56 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,19 (2,15–4,90)	2,90 (1,28–4,55) p _к = 0,026	4,15 (3,16–5,06) p ₁ = 0,024	4,39 (3,26–7,48) p ₁ = 0,007
CD 56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁻ , %	0,78 (0,51–1,38)	0,82 (0,54–0,99)	1,06 (0,54–1,47)	0,44 (0,16–1,08) p _к = 0,010 p ₁ = 0,031 p ₂ = 0,017
CD 56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,30 (0,04–1,03)	0,63 (0,29–0,82)	0,41 (0,19–0,90)	0,55 (0,20–0,98)
CD 56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	2,10 (1,28–4,28)	3,07 (2,07–4,36)	3,11 (1,88–4,12)	2,50 (1,27–3,96)
CD 56 ^{brigh} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,56 (2,50–7,48)	2,44 (1,79–3,58) p _к = 0,005	2,09 (0,93–2,93) p _к < 0,001	2,58 (0,76–2,92) p _к < 0,001
CD 56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁻ , %	0,10 (0,05–1,09)	9,82 (2,76–12,93) p _к < 0,001	4,84 (2,46–8,45) p _к < 0,001	3,11 (1,81–6,40) p _к < 0,001 p ₁ = 0,022
CD 56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,04 (0,03–0,21)	0,74 (0,23–0,91) p _к < 0,001	0,50 (0,20–0,90) p _к = 0,002	0,59 (0,32–0,75) p _к < 0,001

Продолжение таблицы 4.9

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD 56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,09 (0,04–2,14)	1,77 (1,06–2,36) p _к = 0,011	1,98 (1,25–3,49) p _к = 0,010	3,02 (1,39–4,03) p _к < 0,001 p ₁ = 0,035
CD 56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,41 (0,01–2,02)	2,44 (1,55–3,67) p _к = 0,004	2,12 (0,91–2,88) p _к = 0,006	2,08 (0,31–4,44) p _к = 0,021
CD56 ⁺ CD57 ⁻ CD62L ⁺ , %	3,55 (1,89–4,54)	3,42 (2,60–4,47)	3,51 (2,52–4,63)	4,85 (2,55–6,28) p ₃ = 0,026
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,48 (0,28–1,26)	0,61 (0,33–0,96)	0,69 (0,19–1,02)	0,33 (0,21–0,72)
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	1,41 (0,99–2,20)	4,02 (0,39–0,78) p _к < 0,001	2,93 (2,34–5,55) p _к < 0,001	4,21 (2,14–5,26) p _к < 0,001
MFI CD57				
CD56 ⁺ CD57 ⁺ , %	35,28 (25,94–52,82)	76,82 (59,66–107,08) p _к < 0,001	71,49 (27,23–79,58) p _к = 0,014	71,16 (56,60–95,17) p _к < 0,001
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	47,78 (38,40–83,60)	55,78 (18,57–131,39) p _к < 0,001	73,11 (44,58–114,57) p _к = 0,003 p ₁ = 0,044	82,76 (63,31–145,00) p _к < 0,001 p ₁ = 0,025
CD56 ⁺ CD57 ⁻ CD62L ⁻ , %	4,25 (2,44–7,39)	2,57 (1,61–3,03) p _к = 0,001	1,16 (0,39–3,10) p _к < 0,001	2,64 (1,77–4,20) p _к = 0,031 p ₂ = 0,003

Окончание таблицы 4.9

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 35)	фиброз F1-F2 (n = 41)	фиброз F3-F4 (n = 36)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	35,15 (23,50–45,20)	65,97 (36,49–90,33) $p_k < 0,001$	53,97 (27,04–66,52) $p_k = 0,048$ $p_1 = 0,042$	73,00 (44,00–86,65) $p_k < 0,001$ $p_2 = 0,026$
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	85,67 (42,89–106,62)	30,83 (28,10–33,47) $p_k < 0,001$	29,52 (24,41–39,39) $p_k < 0,001$	34,27 (24,15–98,51) $p_k < 0,001$
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	36,70 (27,90–48,30)	34,38 (30,34–41,82)	34,48 (26,64–42,36)	41,61 (29,67–60,48)
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	34,13 (22,37–51,00)	81,30 (61,40–95,58) $p_k < 0,001$	54,97 (32,40–71,51) $p_k = 0,004$ $p_1 = 0,003$	53,06 (42,70–96,10) $p_k < 0,001$ $p_1 = 0,005$
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	0,31 (0,28–0,40)	0,44 (0,32–0,80) $p_k = 0,014$	0,40 (0,29–0,58)	0,45 (0,31–0,72) $p_k < 0,001$
Примечание: p_k – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_1 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F0; p_2 – -//- с показателями больных со степенью фиброза F1-F2.				

Количество $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{-}$ -клеток при ФП F3-F4 снижается по сравнению с контрольным диапазоном и значениями, выявленными у пациентов с F0 и F1-F2 ($p = 0,010$, $p = 0,031$ и $p = 0,017$, соответственно).

У больных ХВГС доля $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{+}$ -клеток была статистически значимо меньше, а $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$ и $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$ – больше показателей здоровых людей независимо от степени ФП. Однако с увеличением степени ФП снижается количество $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{-}$ -клеток ($H = 6,06$, $p = 0,048$). Также при всех степенях ФП у обследованных больных относительно контрольных величин выявляется увеличение содержания $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{-}$ -максимальное при F3-F4. Повышение количества $CD56^{+}CD57^{-}CD62L^{+}$ -клеток установлено у больных с F3-F4 относительно показателей, выявленных при F1-F2. Уровень $CD56^{+}CD57^{-}CD62L^{-}$ -клеток при всех степенях ФП был выше контрольных значений, а $CD56^{+}CD57^{+}CD62L^{-}$ – ниже.

На $CD56^{+}CD57^{+}$ НК-клетках у больных ХВГС до лечения независимо от степени ФП наблюдается повышенный уровень экспрессии MFI CD57 по сравнению с контролем. На $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{+}$ и $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{+}$ НК-клетках плотность экспрессии CD57 увеличивается при умеренной и тяжелой степени ФП. Плотность экспрессия CD57 на поверхности $CD56^{+}CD57^{+}CD62L^{+}$ -клеток превышает контрольный уровень, но снижается с увеличением степени ФП у больных, достигая минимальных значений при F3-F4 ($H = 8,63$, $p = 0,013$).

После лечения количество $CD56^{+}CD57^{+}$ -клеток у больных с F0 увеличилось и перестало отличаться от контрольных показателей и показателей пациентов с ФП (Таблица 4.10). Снижение содержания $CD56^{+}CD57^{+}$ клеток относительно исходных значений (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,034$) установлено только при F3-F4. Количество $CD56^{+}CD57^{-}$ НК-клеток у пациентов с F1-F2 и F3-F4 уменьшилось по сравнению с исходными значениями (Wilcoxon matched pairs test: $p = 0,024$ и $p = 0,005$, соответственно).

Таблица 4.10 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией рецепторов CD57 и CD62L у больных ХВГС после лечения в зависимости от исходной степени фиброза (Me (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ⁺ CD57 ⁻ , %	5,60 (4,50–9,55)	3,78 (2,73–7,90) p _к = 0,030	3,61 (2,14–5,20) p _к < 0,001	5,04 (3,08–5,50) p _к = 0,029
CD56 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,19 (2,15–4,90)	3,76 (3,04–4,65)	4,46 (3,77–6,43)	3,14 (2,67–4,12)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁻ , %	0,78 (0,51–1,38)	1,20 (0,77–1,52)	1,17 (0,27–1,61)	1,20 (0,63–1,80)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,30 (0,04–1,03)	0,38 (0,21–0,60)	0,67 (0,26–0,78)	0,60 (0,25–0,69)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	2,10 (1,28–4,28)	4,26 (3,65–5,19) p _к = 0,006	4,04 (2,53–4,83) p _к = 0,022	2,75 (0,89–5,88)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,56 (2,50–7,48)	2,63 (1,54–3,83) p _к = 0,026	2,39 (1,40–3,53) p _к = 0,001	2,98 (1,55–3,74) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁻ , %	0,10 (0,05–1,09)	5,70 (2,61–12,21) p _к < 0,001	7,71 (4,68–12,70) p _к < 0,001	7,89 (5,14–14,78) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,04 (0,03–0,21)	0,69 (0,12–0,80) p _к = 0,021	0,60 (0,29–0,79) p _к < 0,001	0,36 (0,11–0,69) p _к = 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,09 (0,04–2,14)	1,47 (1,09–2,36) p _к = 0,004	2,18 (0,89–2,94) p _к < 0,001	1,52 (0,96–2,19) p _к = 0,018; p ₂ = 0,044

Продолжение таблицы 4.10

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,41 (0,01-2,02)	3,47 (2,38–3,98) p _к < 0,001	2,20 (1,72–3,52) p _к = 0,002	2,38 (0,83–3,85) p _к = 0,007
CD56 ^{bright} CD57 ⁻ CD62L ⁺ , %	3,55 (1,89–4,54)	3,28 (2,00–3,89)	2,90 (1,57–5,01)	3,65 (2,36–5,35)
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,48 (0,28–1,26)	0,39 (0,15–0,53)	0,42 (0,19–0,77)	0,46 (0,12–0,69)
CD56 ⁺ CD57 ⁻ CD62L ⁻ , %	4,25 (2,44–7,39)	1,84 (0,74–2,44) p _к < 0,001	2,24 (1,22–2,99) p _к < 0,001	1,39 (0,65–3,49) p _к < 0,001
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	1,41 (0,99–2,20)	1,78 (1,31–6,94)	2,71 (1,84–4,43) p _к < 0,001	2,48 (0,80–4,16) p _к = 0,014
MFI CD57				
CD56 ⁺ CD57 ⁺ , %	35,28 (25,94–52,82)	47,01 (31,64–78,98) p _к = 0,045	72,84 (49,29–98,97) p _к < 0,001 p ₁ = 0,028	78,17 (44,00–99,31) p _к < 0,001 p ₁ = 0,021
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	47,78 (38,40–83,60)	66,40 (47,53–106,83)	78,83 (41,42–121,01)	93,92 (58,60–108,36)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	35,15 (23,50–45,20)	58,29 (43,85–73,20) p _к < 0,001	53,51 (36,87–80,28)	73,49 (55,53–86,66) p _к = 0,004 p ₂ = 0,013
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	85,67 (42,89–106,62)	30,47 (24,08–34,00) p ₁ < 0,001	24,35 (20,64–33,02) p ₁ < 0,001	29,52 (24,30–36,44) p ₁ < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	36,70 (27,90–48,30)	35,68 (24,86–44,02)	29,68 (23,77–36,13)	29,39 (24,79–33,60)

Окончание таблицы 4.10

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС		
		фиброз F0 (n = 31)	фиброз F1-F2 (n = 37)	фиброз F3-F4 (n = 30)
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	34,13 (22,37–51,00)	44,80 (35,89–59,22)	45,26 (32,12–74,37) p _к = 0,020	56,16 (39,49–66,25) p _к = 0,008
CD56 ⁺ CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	0,31 (0,28–0,40)	0,62 (0,48–0,66) p _к < 0,001	0,51 (0,33–0,71) p _к = 0,001	0,49 (0,32–0,60) p _к = 0,004 p ₁ = 0,043
Примечание: p _к – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p ₁ – -//- с показателями больных со степенью фиброза F0; p ₂ – -//- с показателями больных со степенью фиброза F1-F2.				

У пациентов с F0 и F3-F4 после лечения количество $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{-}$ клеток статистически значимо увеличилось относительно исходных значений ($p = 0,030$ и $p = 0,011$, соответственно) и перестало отличаться от показателей контрольной группы. Снижение уровня $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{+}$ -клеток относительно исходных величин ($p = 0,028$) отмечалось только при F0. Количество $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ -клеток увеличилось относительно исходных значений при F0 и F1-F2 ($p = 0,018$ и $p = 0,038$, соответственно). Только при F0 отмечалось понижение уровня $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{+}$ -клеток относительно исходных величин ($p = 0,028$).

Количество $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ -клеток увеличилось относительно исходных значений при F0 и F1-F2 ($p = 0,018$ и $p = 0,038$, соответственно). Содержание NK-клеток с фенотипом $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{-}$ после лечения значимо снизилось относительно исходных значений у пациентов без ФП ($p < 0,001$) и повысилось у пациентов с F1-F2 ($p = 0,009$) и F3-F4 ($p < 0,001$). Количество $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$ NK-клеток понизилось ($p = 0,014$) при сравнении с исходным уровнем только при F3-F4. Также при F3-F4 относительно исходного уровня уменьшилась ($p = 0,011$) доля $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{-}$ NK-клеток и перестала отличаться от показателей пациентов с F0. Содержание $CD56^{+}CD57^{-}CD62L^{-}$ NK-клеток у пациентов с F0 статистически значимо не изменилось относительно исходного уровня, повысилось при F1-F2 ($p = 0,022$) и понизилось при F3-F4 ($p = 0,026$). Также у пациентов с фиброзом F1-F2 и F3-F4 снизилось содержание $CD56^{+}CD57^{+}CD62L^{-}$ -клеток относительно исходных значений ($p < 0,001$).

При фиброзе F0 наблюдалось снижение уровня плотности экспрессии CD57 на мембранах $CD56^{+}CD57^{+}$ -клеток по сравнению с исходным значением ($p = 0,011$). При этом у пациентов всех трех групп плотность экспрессии MFI CD57 на поверхности $CD56^{+}CD57^{+}$ NK-клеток продолжала оставаться выше контрольного диапазона и при повышении степени ФП наблюдалось увеличение уровня экспрессии MFI CD57 ($H = 6,56$, $p = 0,038$). Независимо от степени ФП у

пациентов после лечения сохранялся сниженный (по сравнению с контролем) уровень экспрессии CD57 на мембране CD56^{dim}CD16⁻CD57⁺-клеток.

Экспрессии MFI CD57 на CD56⁺CD57⁺CD62L⁺ клетках при F0 снизилась относительно исходного уровня ($p = 0,002$) и перестала отличаться от показателей контроля, а при F1-F2 и F3-F4 осталась повышенной относительно контрольных значений. Экспрессия CD57 на поверхности CD56⁺CD57⁺CD62L⁻-клеток у больных всех трех групп статистически значимо не изменилась относительно исходного уровня.

При исследовании количества NK-клеток, экспрессирующих рецепторы CD37 и CD73, у больных ХВГС до лечения установлено, что процент дважды позитивных CD38⁺CD73⁺NK-клеток у пациентов с тяжелым ФП F3-F4 был выше, чем у пациентов без ФП (Me (Q1–Q3) 0,69 (0,43–1,23) % и 0,39 (0,16–0,83) % соответственно, $p = 0,012$) и пациентов с минимальным и умеренным ФП (F1-F2) (Me (Q1–Q3) 0,69(0,43–1,23) % и 0,40 (0,17–0,62) %), соответственно, $p = 0,036$).

Таким образом, у больных ХВГС до лечения повышение степени ФП сопровождалось снижением количества цитокин-продуцирующих NK-клеток и повышением доли цитотоксических клеток. Высокий уровень цитотоксических NK-клеток не зависел от степени ФП. Отмечалось увеличение экспрессии CD57 на фракциях цитокин-продуцирующих NK-клеток при повышении степени ФП. Высокий уровень экспрессии комплекса CD94/NKG2A на основных субпопуляциях NK-клеток (более выраженный при тяжелом ФП) свидетельствовал об ингибировании их функциональной активности. При всех стадиях ФП повышалось содержание функционально активированных CD8⁺ NK-клеток, что можно расценить как реакцию NK-клеток на вирусную инфекцию.

После лечения при ФП F3-F4 наблюдалось повышение количества незрелых цитокин-продуцирующих NK-клеток (CD56^{bright}CD16⁻), уровень цитотоксических NK-клеток после лечения практически не изменялся. Снижение экспрессии ингибиторного комплекса CD94/NKG2A после достижения УВО подтверждала его связь с персистенцией HCV. Выявленный функциональный

дисбаланс NK-клеток, коррелирующий с тяжестью фибротических изменений, может играть ключевую роль в механизмах хронизации HCV-инфекции, обуславливая нарушение иммунного контроля над вирусной репликацией.

4.3 Ассоциация изменений фенотипа NK-клеток с изменением степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия

В зависимости от изменения степени ФП после лечения пациентов разделили на две группы: группа 1 – пациенты, у которых после лечения степень ФП не изменилась и группа 2 – пациенты, у которых степень ФП уменьшилась после лечения.

Установлено, что при всех стадиях ФП количество NK-клеток определялось ниже контрольных значений, но в группе 2 – относительное и абсолютное количество NK-клеток было статистически значимо выше, чем в группе 1 (медиана (Q1–Q3) 8,65 (6,74–16,20) % и 7,03 (5,46–9,86) %, соответственно, $p = 0,004$ и 0,21 (0,12–0,32) и 0,18 (0,11–0,26) $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,044$). У больных 1-й группы была обнаружена отрицательная зависимость абсолютного количества NK-клеток ($H = 11,22$, $p = 0,004$) от степени ФП (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks).

Также установлено снижение процентного количества $\text{CD56}^{\text{bright}}\text{CD16}^+$ клеток и повышение уровня $\text{CD56}^{\text{dim}}\text{CD16}^-$ и $\text{CD56}^{\text{dim}}\text{CD16}^+$ -клеток у пациентов 1-й и 2-й групп относительно контрольных значений. У пациентов группы 2 до лечения установлено уменьшение процентного содержания $\text{CD56}^{\text{bright}}\text{CD16}^-$ -клеток (Таблица 4.11).

В зависимости от экспрессии CD94 у больных обеих групп установлено повышение количества $\text{CD56}^{\text{dim}}\text{CD94}^-$ и $\text{CD56}^{\text{dim}}\text{CD94}^+$ NK-клеток и уменьшение $\text{CD56}^{\text{bright}}\text{CD94}^+$ -клеток относительно контроля.

Таблица 4.11 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией маркера CD94 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ , %	1,23 (0,55–2,82)	1,15 (0,63–1,72)	1,54 (0,75–2,53) $p_{1-1} = 0,003$	0,89 (0,68–1,06) $p_k = 0,022$	2,02 (0,87–2,93) $p_{2-2} < 0,001$
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ , %	8,02 (4,86–12,52)	6,04 (3,16–7,15) $p_k < 0,001$	5,80 (3,04–7,52) $p_k = 0,002$	5,54 (2,53–6,26) $p_k < 0,001$	4,85 (4,39–7,54) $p_k = 0,026$
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ , %	0,12 (0,06–1,16)	5,12 (2,25–13,28) $p_k < 0,001$	6,94 (4,62–12,17) $p_k < 0,001$	4,98 (2,00–7,69) $p_k < 0,001$	9,83 (4,30–11,07) $p_k < 0,001$
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ , %	0,10 (0,04–4,60)	4,23 (2,41–6,76) $p_k < 0,001$	3,48 (1,77–5,45) $p_k < 0,001$	3,38 (1,83–7,16) $p_k < 0,001$	3,44 (2,86–6,68) $p_k = 0,004$
CD56 ^{bright} CD94 ⁻ , %	2,07 (1,01–3,62)	2,46 (1,44–4,15)	3,10 (1,72–4,91) $p_k = 0,034$ $p_{1-1} = 0,046$	3,18 (1,85–4,52)	3,73 (1,58–4,30) $p_{2-2} = 0,048$
CD56 ^{bright} CD94 ⁺ , %	6,91 (2,98–10,21)	3,83 (1,68–5,67) $p_k < 0,001$	3,22 (1,85–5,59) $p_k < 0,001$	3,35 (1,13–4,87) $p_k < 0,001$	4,27 (3,23–6,48) $p_k = 0,014$
CD56 ^{dim} CD94 ⁻ , %	0,37 (0,23–2,52)	8,10 (2,92–14,50) $p_k < 0,001$	7,46 (4,06–13,16) $p_k < 0,001$	6,04 (4,88–10,45) $p_k < 0,001$	6,80 (5,18–13,06) $p_k < 0,001$

Продолжение таблицы 4.11

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ^{dim} CD94 ⁺ , %	0,18 (0,06–3,92)	4,35 (1,58–5,51) $p_k < 0,001$	4,69 (2,49–5,51) $p_k < 0,001$	3,83 (1,83–4,79) $p_k = 0,001$	3,34 (1,48–4,79) $p_k = 0,034$
MFI CD94					
CD56 ^{bright} CD94 ⁺ , %	8,32 (6,36–11,90)	10,42 (8,20–14,40) $p_k = 0,003$	9,28 (7,11–12,02) $p_{1-1} = 0,005$	9,63 (7,45–12,39)	8,49 (6,94–11,67)
CD56 ^{dim} CD94 ⁺ , %	6,33 (5,27–8,80)	7,61 (6,64–8,93) 6.94	7,61 (6,13–8,62)	8,39 (6,35–9,57)	7,79 (6,34–8,25) $p_{2-2} = 0,023$
Примечание: p_k – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p_1 – статистически значимые различия по сравнению с пациентами 1-й группы; p_{1-1} – статистически значимые различия в группе 1 до и после лечения; p_{2-2} – статистически значимые различия в группе 2					

Отрицательная зависимость от степени ФП (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks) по распределению процентного содержания $CD56^{\text{dim}}CD94^-$ -клеток ($H = 8,95$, $p = 0,011$) была обнаружена у больных 1-й группы. У больных ХВГС группы 2 до лечения была обнаружена единственная (положительная) зависимость по распределению $CD56^{\text{bright}}CD94^-$ -клеток ($H = 7,90$, $p = 0,005$) от степени ФП.

Кроме того, у больных ХВГС группы 1 обнаружено повышение значений MFI CD94 на мембране $CD56^{\text{bright}}NK$ -клеток относительно контроля. Выявлена положительная зависимость (по Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) по распределению значений MFI CD94 на мембране $CD56^{\text{dim}}CD94^+$ -клеток ($H = 10,60$, $p = 0,005$).

С помощью корреляционного анализа установлено, что у пациентов 1-й группы, уровень активности АЛТ в крови положительно взаимосвязан с процентным содержанием $CD56^{\text{bright}}CD94^-$ -клеток ($r = 0,29$, $p = 0,014$) и отрицательно – с количеством $CD56^{\text{dim}}CD94^-$ -клеток ($r = -0,33$, $p = 0,004$). У пациентов 2-й группы выявлена положительная корреляция между уровнем АЛТ в крови и относительным содержанием NK-клеток ($r = 0,55$, $p = 0,004$). Также у пациентов данной группы до лечения уровень ВН был положительно взаимосвязан с количеством $CD56^{\text{bright}}CD94^-$ ($r = 0,63$, $p = 0,001$), $CD56^{\text{bright}}CD94^+$ ($r = 0,40$, $p = 0,043$), $CD56^{\text{dim}}CD94^-$ ($r = 0,44$, $p = 0,024$) и $CD56^{\text{dim}}CD94^+$ -клеток ($r = 0,53$, $p = 0,006$).

После лечения у пациентов с ХВГС независимо от изменений состояния ФП процентное содержание NK-клеток не изменилось относительно исходного уровня и осталось ниже контрольных значений. Но при этом установлено, что абсолютное количество NK-клеток выше во второй группе, чем в первой (Me (Q1–Q3) $0,29 (0,12–0,38) \times 10^9/\text{л}$ и $0,15 (0,12–0,21) \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p = 0,005$). Только у пациентов 1-й группы после лечения выявлена отрицательная зависимость процентного и абсолютного количества NK-клеток от степени ФП ($H = 7,73$, $p = 0,021$ и $H = 6,68$, $p = 0,036$, соответственно). Относительно исходных значений у больных 1-й и 2-й групп увеличивается процентное

количество $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}$ и $CD56^{\text{bright}}CD94^{-}$ -клеток (см. Таблицу 4.11). Также в обеих группах выявлена отрицательная зависимость (по Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks) количества $CD56^{\text{bright}}CD94^{+}$ -клеток от степени ФП ($H = 7,54$, $p = 0,023$ и $H = 7,90$, $p = 0,005$, соответственно). У пациентов 2-й группы содержание $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}$ -клеток также было отрицательно взаимосвязано со степенью ФП ($H = 13,89$, $p = 0,001$). Только у пациентов группы 1 относительно исходных значений понижается уровень MFI CD94 для клеток с фенотипом $CD56^{\text{bright}}CD94^{+}$, тогда как для пациентов группы 2 было обнаружено снижение уровня MFI CD94 для $CD56^{\text{dim}}CD94^{+}$ клеток.

По результатам корреляционного анализа установлено, что у пациентов 1-й группы уровень АЛТ в крови отрицательно взаимосвязан с процентным содержанием NK-клеток с фенотипом $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}$ ($r = -0,26$, $p = 0,030$) и $CD56^{\text{dim}}CD94^{+}$ ($r = -0,26$, $p = 0,032$). В группе 2 активность АЛТ положительно коррелирует с абсолютным и относительным количеством NK-клеток ($r = 0,46$, $p = 0,043$ и $r = 0,48$, $p = 0,034$, соответственно), а также с процентным уровнем $CD56^{\text{dim}}CD94^{-}$ -клеток ($r = 0,82$, $p < 0,001$).

При изучении особенностей экспрессии CD57 и CD62L в зависимости от исхода ФП было обнаружено, что у больных 1-й и 2-й групп до лечения выявлено снижение количества NK-клеток $CD56^{\text{bright}}CD16^{+}CD57^{+}$ и $CD56^{\text{bright}}CD57^{-}CD62L^{-}$ (Таблица 4.12).

Для $CD56^{\text{dim}}CD16^{-}CD57^{+}$ NK-клеток в обеих группах установлен сниженный уровень MFI CD57 относительно контрольных значений ($p < 0,001$). Также в обеих группах повышается процентное количество NK-клеток с фенотипом $CD56^{\text{dim}}CD16^{-}CD57^{-}$, $CD56^{\text{dim}}CD16^{-}CD57^{+}$, $CD56^{\text{dim}}CD16^{+}CD57^{-}$, $CD56^{\text{dim}}CD16^{+}CD57^{+}$ и $CD56^{\text{bright}}CD57^{+}CD62L^{-}$, а также уровни MFI CD57 для $CD56^{\text{bright}}CD57^{+}$, $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}CD57^{+}$, $CD56^{\text{bright}}CD16^{+}CD57^{+}$, $CD56^{\text{bright}}CD57^{+}CD62L^{+}$ и $CD56^{\text{bright}}CD57^{+}CD62L^{-}$. Отмечено уменьшение доли $CD56^{\text{dim}}CD16^{-}CD57^{-}$ и $CD56^{\text{bright}}CD57^{+}CD62L^{+}$ -клеток, а также повышение количества $CD56^{+}CD57^{+}$ -клеток во 2-й группе, относительно показателей пациентов 1-й группы.

Таблица 4.12 – Содержание НК-клеток, экспрессирующих рецепторы CD57 и CD62L, у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ⁺ CD57 ⁻ , %	5,60 (4,50–9,55)	5,41 (3,32–8,09)	3,60 (2,53–5,41) $p_k < 0,001$ $p_{1-1} = 0,005$	5,32 (3,53–7,89)	5,03 (2,25–10,22)
CD56 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,19 (2,15–4,90)	3,89 (2,76–4,88)	3,99 (2,87–5,27)	4,74 (3,26–5,38) $p_{1-2} = 0,024$	3,75 (2,33–5,68)
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁻ , % ⁻	0,78 (0,51–1,38)	0,80 (0,40–1,36)	1,18 (0,55–1,74) $p_{1-1} = 0,005$	0,98 (0,54–1,32)	1,20 (0,82–1,61) $p_{2-2} = 0,009$
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,30 (0,04–1,03)	0,47 (0,23–0,90)	0,56 (0,22–0,70)	0,60 (0,30–0,92)	0,64 (0,25–0,77)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	2,10 (1,28–4,28)	3,01 (1,88–4,25)	4,12 (2,37–5,10) $p_k = 0,012$ $p_{1-1} = 0,034$	3,03 (1,81–4,07)	3,37 (1,63–4,69)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	4,56 (2,50–7,48)	2,15 (1,32–3,10) $p_k < 0,001$	2,63 (1,39–3,83) $p_k < 0,001$	2,26 (0,93–3,07) $p_k = 0,002$	2,26 (1,55–3,36) $p_k = 0,009$

Продолжение таблицы 4.12

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	0,04 (0,03–0,21)	0,64 (0,31–0,82) p _к < 0,001	0,46 (0,18–0,72) p _к < 0,001 p ₁₋₁ = 0,032	0,41 (0,21–1,06) p _к = 0,010	0,76 (0,17–0,83) p _к < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁻ , %	0,09 (0,04–2,14)	1,92 (1,05–3,32) p _к < 0,001	1,56 (0,96–2,29) p _к = 0,001 p ₁₋₁ = 0,036	2,08 (1,44–3,35) p _к < 0,001	2,16 (1,38–3,16) p _к = 0,003
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	0,41 (0,01–2,02)	1,96 (0,88–3,23) p _к < 0,001	2,79 (1,30–3,67) p _к < 0,001	2,69 (1,73–3,25) p _к = 0,002	3,19 (1,74–3,91) p _к = 0,001
CD56 ^{bright} CD57 ⁻ CD62L ⁺ , %	3,55 (1,89–4,54)	3,75 (2,66–5,20)	2,90 (1,77–3,91) p ₁₋₁ = 0,033	3,73 (2,39–4,65)	4,06 (2,83–5,22) P ₁₋₂ = 0,017
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,48 (0,28–1,26)	0,63 (0,22–1,00)	0,41 (0,15–0,67) p ₁₋₁ = 0,005	0,25 (0,14–0,70) p ₁₋₂ = 0,031	0,42 (0,21–0,81)
CD56 ^{bright} CD57 ⁻ CD62L ⁻ , %	4,25 (2,44–7,39)	2,04 (0,97–3,07) p _к < 0,001	1,89 (0,78–2,98) p _к < 0,001	2,64 (0,80–4,41) p _к = 0,013	1,67 (0,92–3,30) p _к < 0,001
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	1,41 (0,99–2,20)	4,01 (2,04–5,56) p _к < 0,001	2,54 (1,31–5,01) p _к = 0,001	2,81 (2,31–5,07) p _к < 0,001	2,69 (1,25–4,06) p _к = 0,004

Продолжение таблицы 4.12

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MFI CD57					
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ , %	35,28 (25,94–52,82)	70,65 (44,07–89,57) p _к < 0,001	63,75 (42,86–88,00) p _к < 0,001	75,06 (61,67–87,94) p _к < 0,001	88,64 (64,10–118,56) p _к < 0,001 p ₁₋₂ = 0,012
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	47,78 (38,40–83,60)	69,24 (44,40–131,50) p _к < 0,001	65,94 (42,73–103,20) p _к < 0,001	86,17 (52,15–117,60) p _к = 0,003	109,32 (78,08–134,09) p _к = 0,019 p ₁₋₂ = 0,024
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	35,15 (23,50–45,20)	60,31 (31,28–81,70) p _к < 0,001	66,55 (46,28–82,43) p _к < 0,001	62,98 (41,30–78,13) p _к = 0,003	41,89 (35,30–56,41) p ₂₋₂ = 0,011
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ CD57 ⁺ , %	85,67 (42,89–106,62)	31,04 (24,87–43,58) p _к < 0,001	28,11 (23,03–34,10) p _к < 0,001 p ₁₋₁ = 0,015	31,46 (23,71–64,03) p _к = 0,004	29,68 (21,05–35,57) p _к < 0,001 p ₂₋₂ = 0,006
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD57 ⁺ , %	36,70 (27,90–48,30)	34,89 (28,45–43,87)	30,19 (24,68–39,07)	36,76 (27,47–45,33)	28,73 (24,48–30,47) p _к = 0,027 p ₂₋₂ = 0,005

Окончание таблицы 4.12

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ CD62L ⁺ , %	34,13 (22,37–51,00)	65,30 (39,87–84,15) $p_k < 0,001$	44,80 (31,84–62,52) $p_k = 0,031$ $p_{1-1} < 0,001$	51,28 (36,90–95,00) $p_k = 0,007$	60,18 (47,23–86,91) $p_k < 0,001$ $p_{1-2} = 0,011$
CD56 ^{bright} CD57 ⁺ CD62L ⁻ , %	0,31 (0,28–0,40)	0,42 (0,31–0,71) $p_k = 0,003$	0,54 (0,32–0,66) $p_k < 0,001$	0,50 (0,30–0,59) $p_k = 0,011$	0,52 (0,45–0,72) $p_k < 0,001$
Примечание: процент НК-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов, MFI-как доля от НК-клеток; p_k – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p_{1-2} – статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп; p_{1-1} – статистически значимые различия между пациентами 1-й группы до и после лечения; p_{2-2} – статистически значимые различия между пациентами 2-й группы.					

Зависимость количества NK-клеток с экспрессией CD57 и CD62L от состояния ФП у больных ХВГС до начала лечения ПППД оценена с помощью критерия Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks. У больных 1-й группы выявлена отрицательная зависимость процентного количества $CD56^{bright}CD57^{-}CD62L^{-}$ -клеток от степени фиброза ($H = 9,32$, $p = 0,010$), а также отрицательная зависимость значений MFI CD57 на NK-клетках с фенотипом $CD56^{+}CD57^{+}$ ($H = 6,21$, $p = 0,045$), $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{+}$ ($H = 7,39$, $p = 0,025$) и $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{-}$ ($H = 6,06$, $p = 0,048$). Установлена положительная зависимость значений MFI CD57 на $CD57^{+}$ NK-клетках от степени ФП ($H = 4,24$, $p = 0,041$) у больных 2-й группы. Также у пациентов данной группы обнаружена положительная зависимость количества самих $CD57^{+}$ NK-клеток от степени фиброза ($H = 4,90$, $p = 0,027$).

У больных 1-й группы установлена отрицательная взаимосвязь между уровнем ВН и процентным содержанием $CD56^{bright}CD57^{-}CD62L^{+}$ -клеток ($r = -0,34$, $p = 0,004$). Активность АЛТ в крови коррелировала с количеством NK-клеток с фенотипом $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$ ($r = -0,25$, $p = 0,031$), $CD56^{bright}CD57^{-}CD62L^{-}$ ($r = 0,34$, $p = 0,004$) и $CD56^{+}CD57^{-}CD62L^{+}$ ($r = 0,27$, $p = 0,021$). У больных 2-й группы уровень ВН был положительно взаимосвязан с относительным содержанием $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ и $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{+}$ -клеток ($r = 0,40$, $p = 0,040$ и $r = 0,65$, $p < 0,001$, соответственно). Активность АЛТ положительно коррелировала с процентным уровнем $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{+}$ -клеток и со значениями MFI CD57 для NK-клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{+}$ ($r = 0,59$, $p = 0,003$) и $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$ ($r = 0,40$, $p = 0,050$).

После лечения также выявлены особенности фенотипа NK-клеток в зависимости от динамики ФП. Так у пациентов 1-й группы было зарегистрировано снижение количества $CD56^{+}CD57^{-}$, $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$, $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{-}$, $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{+}$, $CD56^{bright}CD57^{-}CD62L^{+}$ -клеток и уровня MFI CD57 для $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$ и $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{+}$ относительно

исходных значений. Также в этой группе после лечения относительно исходных значений повысилось содержание $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{-}$ и $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ клеток. Содержание $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ -клеток в 1-й группе после лечения стало выше показателей контрольной группы.

У больных 2-й группы после лечения повышалось содержание $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{-}$ клеток, но снижались уровни MFI CD57 для $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$, $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{+}$ и $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{+}$ NK-клеток. Относительно значений пациентов 1-й группы у больных группы 2 после лечения уровни MFI CD57 для NK-клеток с фенотипами $CD56^{+}CD57^{+}$, $CD56^{bright}CD57^{+}CD62L^{+}$ и $CD56^{bright}CD16^{-}CD57^{+}$ повысились. У пациентов 1-й группы была обнаружена отрицательная зависимость (по критерию Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks) процентного содержания $CD56^{+}CD57^{-}$ ($H = 6,79$, $p = 0,034$) и $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{-}$ -клеток ($H = 7,46$, $p = 0,024$), а также уровня MFI CD57 ($H = 6,07$, $p = 0,048$) от степени фиброза. У пациентов 2-й группы отрицательная зависимость от степени ФП была установлена для NK-клеток с фенотипом $CD56^{bright}CD16^{+}CD57^{-}$ ($H = 12,01$, $p = 0,003$) и $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$ ($H = 6,17$, $p = 0,046$), а также для уровней MFI CD57 $CD56^{+}CD57^{+}$ ($H = 10,34$, $p = 0,006$) и $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$ -клеток ($H = 7,72$, $p = 0,021$).

У больных обеих групп после лечения выявлены две общие корреляционные связи между активностью АЛТ и показателями, характеризующими фенотип NK-клеток с экспрессией маркеров CD57 и CD62L. Первая из них – между активностью АЛТ в крови и процентным содержанием $CD56^{dim}CD16^{+}CD57^{+}$ -клеток (для группы 1: $r = 0,25$, $p = 0,037$; для группы 2: $r = 0,61$, $p = 0,004$) – совпадает как по взаимодействующим показателям, так и по знаку корреляционной связи. Вторая взаимосвязь – между активностью АЛТ и количеством $CD56^{dim}CD16^{-}CD57^{-}$ -клеток (для группы 1: $r = -0,30$, $p = 0,012$; для группы 2: $r = 0,45$, $p = 0,047$) – совпадает по взаимодействующим показателям, но различается по знаку корреляционной связи. Кроме того, в 1-й группе после

лечения активность АЛТ была взаимосвязана с процентным содержанием $CD56^+CD57^+$ ($r = -0,32$, $p = 0,006$) и $CD56^{bright}CD16^-CD57^+$ ($r = 0,47$, $p < 0,001$). Также отмечалась корреляция с уровнями MFI $CD57$ для NK-клеток с фенотипами $CD56^+CD57^+CD62L^+$ ($r = -0,37$, $p = 0,002$) и $CD56^{bright}CD16^-CD57^+$ ($r = -0,24$, $p = 0,045$). У больных группы 2 была обнаружена одна корреляционная взаимосвязь: между активностью АЛТ и количеством $CD56^{bright}CD16^+CD57^+$ -клеток ($r = -0,48$, $p = 0,046$).

До начала лечения установлено, что у пациентов с F4 отмечалось снижение процента NK-клеток $CD8^-$ по сравнению с пациентами с F1 (Me (Q1–Q3) 2,46 (0,81–5,02) % и 5,00 (2,75–9,16) % соответственно, $p = 0,021$).

Содержание NK-клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD16^+CD8^-$ в 1-й и 2-й группах до лечения было ниже, а $CD56^{dim}CD16^-CD8^-$, $CD56^{dim}CD16^-CD8^+$, $CD56^{dim}CD16^+CD8^-$, $CD56^{dim}CD16^+CD8^+$ – выше, по сравнению с контролем (Таблица 4.13). Также у пациентов группы 2 до лечения процент $CD56^+CD8^+$ -клеток был выше ($P = 0,001$), а $CD56^{dim}CD16^-CD8^-$ -клеток ниже ($p = 0,030$), чем в группе 1. У больных ХВГС до начала лечения установлена положительная зависимость количества $CD56^{dim}CD16^-CD8^+$ -клеток от степени ФП (для группы 1 – $H = 6,90$, $p = 0,032$; для группы 2 – $H = 5,38$, $p = 0,020$). Также в 1-й группе выявлена отрицательная зависимость содержания $CD56^{bright}CD16^+CD8^-$ NK-клеток ($H = 26,24$, $p < 0,001$) и $CD56^{dim}CD16^-CD8^-$ ($H = 7,18$, $p = 0,028$) от степени ФП. В группе 2 от степени ФП установлена положительная зависимость процентного количества $CD56^{bright}CD16^-CD8^+$ клеток.

До начала лечения обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем ВН и процентным содержанием $CD56^{dim}CD16^-CD8^+$ -клеток ($r = 0,27$, $p = 0,019$) у пациентов группы 1 и с уровнем $CD56^{bright}CD16^+CD8^+$ -клеток у пациентов группы 2 ($r = 0,48$, $p = 0,013$). Между активностью АДТ и количеством $CD56^{bright}CD16^+CD8^+$ -клеток в 1-й группе установлена положительная взаимосвязь ($r = 0,26$, $p = 0,025$), а во 2-й – отрицательная ($r = -0,43$, $p = 0,029$). Также в группе 2 установлена положительная корреляционная взаимосвязь с

количеством $CD56^{\text{bright}}CD16-CD8^{+}$ -клеток ($r = 0,58$, $p = 0,002$) и отрицательная – с уровнем $CD56^{\text{bright}}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток ($r = -0,58$, $p = 0,002$).

Таблица 4.13 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией рецептора CD8 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ⁺ CD8 ⁺ , %	5,73 (3,68–8,67)	5,57 (2,15–9,09)	5,12 (2,08–9,25)	5,15 (2,36–6,68)	5,28 (3,21–7,09)
CD56 ⁺ CD8 ⁺ , %	3,32 (2,13–5,60)	2,93 (1,86–4,22)	3,10 (2,07–4,78)	4,29 (3,15–5,78) P ₁₋₂ = 0,001	2,51 (1,00–2,97) p ₁₋₂ = 0,036 p ₂₋₂ = 0,001
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,53 (0,25–1,61)	1,02 (0,36–1,54)	1,14 (0,66–1,52) p _K = 0,017	0,74 (0,31–1,89)	0,99 (0,72–1,59)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,57 (0,18–0,87)	0,37 (0,17–0,56)	0,39 (0,17–0,74)	0,39 (0,21–0,53)	0,47 (0,16–0,90)
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	3,99 (2,07–5,93)	2,79 (1,64–3,49) p _K = 0,002	3,05 (1,99–4,77)	2,44 (1,34–2,73) p _K = 0,003	3,00 (0,53–3,87) p _K = 0,021
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	2,24 (0,55–5,05)	2,25 (1,27–3,64)	2,14 (1,52–3,51)	2,40 (1,14–3,73)	2,59 (0,29–3,85)
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,09 (0,03–1,01)	6,00 (2,63–11,37) p _K < 0,001	5,37 (2,78–9,54) p _K < 0,001	3,57 (2,44–4,81) p _K < 0,001 p ₁₋₂ = 0,030	6,35 (1,98–12,00) p _K < 0,001 p ₂₋₂ < 0,001
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,05 (0,02–0,13)	0,76 (0,36–1,13) p _K < 0,001	0,60 (0,30–1,24) p _K < 0,001	0,88 (0,75–1,02) p _K < 0,001	0,75 (0,35–0,94) p _K < 0,001

Продолжение Таблицы 4.13

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		Группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		Группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,08 (0,03–3,61)	2,83 (1,08–4,01) p ₁ < 0,001	2,03 (1,07–4,38) p ₁ < 0,001	3,69 (2,10–5,41) p ₁ < 0,001	1,60 (1,09–2,82) p ₁ = 0,025
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ CD8 ⁺ , %	0,14 (0,01- 0,93)	1,78 (0,94–2,64) p ₁ < 0,001	1,98 (0,90–3,00) p ₁ < 0,001	1,77 (1,46–1,97) p ₁ < 0,001	1,35 (0,50–2,64) p ₁ < 0,001
Примечание: процент НК-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов, MFI-как доля от НК-клеток; рк – статистически значимые различия по сравнению с контролем; р1-2 – статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп; р1-1 – статистически значимые различия между пациентами 1-й группы до и после лечения; р2-2 – статистически значимые различия между пациентами 2-й группы до и после лечения.					

После лечения у больных 1-й группы относительно контроля увеличился процент $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}CD8^{-}$ -клеток ($p = 0,017$). Количество $CD56^{\text{bright}}CD16^{+}CD8^{-}$ -клеток увеличилось и перестало отличаться от контроля. У пациентов 2-й группы после лечения количество $CD56^{\text{dim}}CD16^{-}CD8^{-}$ -клеток увеличилось относительно показателей до лечения ($p < 0,001$). Количество $CD56^{+}CD8^{+}$ -клеток в этой группе уменьшилось по сравнению с исходным уровнем и показателями пациентов группы 1 ($p = 0,001$ и $p = 0,036$, соответственно).

Зависимость количества $CD56^{\text{bright}}CD16^{+}$ -клеток от степени ФП у больных группы 1 после лечения определялась наличием или отсутствием экспрессии рецептора CD8. Количество $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}CD8^{-}$ -клеток было положительно взаимосвязано со степенью ФП (по критерию Kruskal – Wallis ANOVA by Ranks: $H = 12,93$, $p = 0,002$), а содержание $CD56^{\text{bright}}CD16^{-}CD8^{+}$ -клеток – отрицательно ($H = 7,13$, $p = 0,028$). У пациентов группы 2 со степенью ФП были отрицательно взаимосвязаны уровни $CD56^{+}CD8^{-}$ ($H = 6,04$, $p = 0,049$) и $CD56^{\text{dim}}CD16^{+}CD8^{+}$ -клеток ($H = 12,02$, $p = 0,003$).

Таким образом, в крови у больных ХВГС 1-й группы до лечения, на фоне снижения относительного и абсолютного количества НК-клеток, отмечается повышение уровня экспрессии рецепторного комплекса CD94/NKG2A на мембранах цитокин-продуцирующих клеток. У пациентов 2-й группы, повышено содержание $CD8^{+}$, $CD57^{+}$ -НК-клеток.

После лечения у пациентов 1-й группы уровень экспрессии CD57 на НК-клетках определялся ниже, чем у больных 2-й группы за счет фракций незрелых цитокин-продуцирующих клеток и цитотоксических НК-клеток, экспрессирующих рецептор CD62L. У больных 2-й группы отмечается снижение количества $CD8^{+}$ НК-клеток.

4.4 Прогноз изменения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия по показателям фенотипа НК-клеток

Взаимодействие CD38 на мембране активированных НК-клеток с лигандом немедленно вызывает цитотоксический ответ с высвобождением гранзимов и цитокинов, а экспрессия рецептора CD73 на поверхности НК-клеток приводит к формированию иммуносупрессивного фенотипа [52]. У пациентов, как первой, так и второй групп доля $CD38^+CD73^+$ НК-клеток была повышена, а $CD38^+CD73^-$ – снижена относительно контрольных значений (Таблица 4.14). У пациентов группы 2 количество НК-клеток с фенотипами $CD38^-CD73^-$ и $CD38^-CD73^+$ было статистически значимо выше, а $CD38^+CD73^-$ ниже, чем в 1-й группе (практически в два раза). Установлена положительная зависимость количества $CD38^+CD73^+$ -клеток ($N = 8,24$, $p = 0,016$) от степени ФП у пациентов 1-й группы до начала лечения. Во второй группе пациентов зависимостей в количестве $CD37^+/-CD73^+/-$ -клеток от степени ФП не обнаружено.

С помощью корреляционного анализа установлено, что в обеих группах выявляется положительная корреляция активности АЛТ с уровнем $CD38^+CD73^+$ -клеток (для группы 1 – $r = 0,26$, $p = 0,036$; для группы 2 – $r = 0,41$, $p = 0,036$). Между активностью АЛТ и содержанием $CD38^-CD73^+$ -клеток в группе 1 корреляция отрицательная ($r = -0,45$, $p < 0,001$), а во второй – положительная ($r = 0,56$, $p = 0,003$). Также во 2-й группе обнаружена положительная взаимосвязь активности АЛТ с $CD38^-CD73^-$ -клетками ($r = 0,63$, $p < 0,001$).

После лечения ПППД в 1-й группе не обнаружено статистически значимых изменений в содержании $CD37^+/-CD73^+/-$ -клеток относительно контрольной группы и исходных значений. Во второй группе количество $CD38^+CD73^-$ НК-клеток осталось ниже контрольных значений, но повысилось относительно исходного уровня. Процент $CD38^+CD73^+$ НК-клеток наоборот снизился относительно исходных значений.

Таблица 4.14 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией рецептора CD38 и CD73 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3))

Показатели	Контроль (n = 46)	Больные ХВГС			
		группа 1 (степень ФП после лечения не изменилась) (n = 72)		группа 2 (степень ФП после лечения ПППД уменьшилась) (n = 26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD38 ⁺ CD73 ⁻ , %	10,60 (5,79–14,82)	5,58 (3,14–8,26) $p_k < 0,001$	4,38 (2,10–7,45) $p_k < 0,001$	2,96 (1,44–5,43) $p_k < 0,001$ $p_{1-2} = 0,013$	4,87 (1,38–11,71) $p_k = 0,015$ $p_{2-2} = 0,002$
CD38 ⁺ CD73 ⁺ , %	0,11 (0,03–0,26)	0,49 (0,17–0,71) $p_k < 0,001$	0,56 (0,33–0,85) $p_k < 0,001$	0,45 (0,18–0,74) $p_k < 0,001$	0,24 (0,08–0,75) $p_k = 0,035$ $p_{2-2} = 0,010$
CD38 ⁻ CD73 ⁻ , %	1,50 (1,23–3,01)	0,70 (0,36–1,13) $p_k < 0,001$	0,93 (0,31–1,38) $p_k < 0,001$	1,31 (0,86–2,53) $p_{1-2} < 0,001$	0,55 (0,32–1,42) $p_k < 0,001$
CD38 ⁻ CD73 ⁺ , %	0,04 (0,02–0,28)	0,06 (0,04–0,13)	0,08 (0,04–0,14)	0,12 (0,05–0,18) $p_{1-2} = 0,013$	0,07 (0,045–0,101)
Примечание: процент НК-клеток представлен как доля от общей популяции лимфоцитов, MFI-как доля от НК-клеток; p_k – статистически значимые различия по сравнению с контролем; p_{1-2} – статистически значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп; p_{1-1} – статистически значимые различия между пациентами 1-й группы до и после лечения; p_{2-2} – статистически значимые различия между пациентами 2-й группы до и после лечения.					

У пациентов 1-й группы после лечения зарегистрированы положительные зависимости количества $CD38^+CD73^+$ ($N = 8,25$, $p = 0,016$) и $CD38^-CD73^+$ -клеток ($N = 7,07$, $p = 0,029$) от степени ФП. В то же время у пациентов 2-й группы ни одной зависимости не обнаружено. Применение корреляционного анализа также показало отсутствие взаимосвязей у пациентов обеих групп между активностью АЛТ и количеством $CD37^+/-CD73^+/-$ -клеток.

Таким образом, анализ функционального состояния НК-клеток по экспрессии маркеров CD38 и CD73 выявил формирование иммуносупрессивного фенотипа, обусловленного дефицитом $CD38^+$ -клеток и повышенным уровнем CD73. После лечения функциональный дисбаланс НК-клеток сохраняется.

Для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами, достигшими УВО, рассчитан иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), представляющий собой соотношение процентного количества $CD38^+CD73^-$ НК-клеток к процентному количеству $CD38^-CD73^+$ НК-клеток.

$$\text{ИКЦА} = CD38^+CD73^- \text{ НК-клетки} / CD38^-CD73^+ \text{ НК-клетки}.$$

При значении ИКЦА равном или выше 47,54 прогнозируется отсутствие снижения степени ФП у больных ХВГС после лечения ПППД относительно уровня, выявленного до начала лечения, а при ИКЦА ниже 47,54 – снижение степени ФП по сравнению с исходным уровнем. Значение $\text{ИКЦА} \geq 47,54$ отражает повышенную цитотоксическую активность НК-клеток. Пороговое значение 47,54 получено расчетным путем при сравнении данных ИЦКА и результатов обследования пациентов после УВО.

Методика апробирована на 47 больных ХВГС с 1-м (48,9 %), 2-м (6,4 %) и 3-м (44,7 %) генотипами HCV. Установлено, что у 13 больных ХВГС (27,7 %) прогнозировалось понижение степени ФП после лечения ПППД: для 1-го генотипа HCV – 21,7 %, для 2-го генотипа HCV – 33,3 %, для 3-го генотипа HCV – 33,3 %. У этих пациентов величина ИКЦА составила 8,13 – 47,51 (ниже 47,53). У 34 (72,3 %) больных ХВГС прогнозировалось отсутствие снижения степени фиброза печени после лечения ПППД (для 1-го генотипа HCV – 78,3 %, для 2-го генотипа HCV – 66,7 %, для 3-го генотипа HCV – 66,7 %), величина

ИКЦА составила 47,54 – 161,10. Различий в зависимости от генотипа HCV не установлено ($\chi^2 = 0,789$, $p = 0,674$). Совпадение прогноза установлено в 100 % случаев.

Таким образом, результатом предлагаемого способа является возможность раннего прогнозирования (до начала терапии) отсутствия снижения степени ФП у больных ХВГС после достижения УВО. Предлагаемый метод характеризуется минимальной инвазивностью, требующей однократного забора малого объема крови (для проведения исследования достаточно 50 мкл), и обеспечивает высокую прогностическую достоверность (100 %). Данный подход соответствует современным стандартам лабораторной диагностики и позволяет с высокой точностью прогнозировать отсутствие регресса ФП у пациентов с ХВГС после терапииППД.

«Способ прогнозирования отсутствия снижения степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия» защищен патентным правом Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на появление высокоэффективных противовирусных препаратов ХВГС остается глобальной проблемой мирового здравоохранения. Хроническая инфекция развивается у 55–85 % инфицированных HCV из-за его способности ускользать от иммунного контроля, подавляя активность Т- и NK-клеток. Изучение иммунных нарушений при ХВГС позволяет лучше понять механизмы хронизации и ответ на терапию. Выявление иммунологических маркеров риска прогрессирования ФП после достижения УВО позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение за пациентами.

Для решения поставленных задач проведено обследование 112 пациентов с ХВГС. В этиологической структуре ХВГС преобладал 1-й генотип HCV (50,9 %), на втором месте – 3-й (43,8 %), 2-й генотип выявлялся только у 5,4 % больных. Средний возраст пациентов составил $45,4 \pm 6,8$ лет, наиболее часто встречающийся возраст – 51 год. ФП F2 по METAVIR чаще регистрировался у мужчин, чем у женщин. ФП F3-F4 также чаще регистрировался у мужчин в возрасте старше 50 лет и длительности болезни более 10 лет. Частота встречаемости ФП F3-F4 стадий была почти в два раза выше у больных ХВГС с 3-м генотипом, чем у пациентов с 1-м генотипом HCV. У пациентов с 3-м генотипом HCV шанс развития ФП отмечался примерно в 3 раза выше, чем у пациентов с 1-м генотипом. При этом пациенты с 3-м генотипом не имели значимых различий по длительности болезни по сравнению с пациентами с 1-м генотипом. У больных, инфицированных 3-м генотипом HCV, чаще определялась более высокая ВН в сочетании с высокой воспалительной активностью, по сравнению с пациентами с 1-м генотипом. Полученные данные позволяют считать, что в обследуемой популяции течение ХВГС с 3-м генотипом протекало более агрессивно, чем у лиц с 1-м генотипом HCV.

У женщин ВН была значимо ниже, чем у мужчин аналогичного возраста, но после 54 лет уровень РНК HCV начинал увеличиваться. В моделях *in vitro* эстрогены оказывают противовирусное действие и их снижающиеся уровни после

менопаузы могут объяснить фазу «догоняющего» заболевания печени, связанного с HCV, наблюдаемую у пожилых женщин [103].

На основании общего анализа крови у больных ХВГС в 33,3 % случаев отмечалась активация лимфопоэза и 33,9 % случаев – нормореакция. Не выявлено статистически значимых различий в абсолютных значениях лейкоцитарной формулы в зависимости от генотипа HCV и стадии ФП, что подтверждает низкую лабораторную значимость общего анализа крови вне периода обострения ХВГС.

Различий в ответе на медикаментозное лечение у пациентов с ХВГС с разными генотипами HCV обнаружено не было, лечениеПППД в 100 % случаев привело к УВО. У всех пролеченных отмечалось улучшение самочувствия, снижение активности АЛТ, уровня билирубина в крови, наблюдалось значительное улучшение показателей жесткости печени по сравнению с исходным уровнем. Количество больных, отнесенных к F4 (класса А по Чайлд-Пью), после леченияПППД снизилось, а с F0 увеличилось.

В зависимости от изменения степени ФП после лечения все больные были разделены на две группы: 1-я группа – после лечения степень фиброза не изменилась (73,47 %) и 2-я группа – степень ФП после лечения уменьшилась (26,53 %). Очевидно, что пациенты с отсутствием регресса ФП после леченияПППД нуждаются в динамическом наблюдении, несмотря на достижение УВО.

Исход инфекционного заболевания определяется взаимодействием между возбудителями и защитными силами организма. Эффективный противовирусный иммунный ответ зависит, в том числе, и от функциональной активности НК-клеток. Эта активность проявляется в двух основных направлениях: эффекторной функции (непосредственное уничтожение вируса) и регуляторной (контроль противовирусной активности других иммунных клеток) [44, 48, 141, 150, 171].

Реактивность НК-клеток реализуется за счет экспрессии активационных и адгезионных молекул, а также путем формирования эффективного субпопуляционного состава для успешной элиминации вируса [9, 25, 98, 165, 171]. На начальном этапе заражения HCV именно НК-клетки играют ключевую

роль в сдерживании размножения вируса и предотвращении развития хронической формы заболевания. Но при длительной инфекции HCV, активируются ингибирующие NK-клетки рецепторы, в результате чувствительность клеток изменяется [102]. Иммунологические особенности больных ХВГС (независимо от генотипа) характеризуются снижением относительного и абсолютного количества NK-клеток. Степень снижения увеличивается при длительной персистенции HCV (более 10 лет) и высокой ВН.

Хроническая инфекция HCV, связана с постоянным воспалением в печени, которое является результатом организованного взаимодействия компонентов врожденного и адаптивного иммунитета в ответ на повреждение печеночной ткани [98, 165]. Установлены различия в количестве NK-клеток у больных ХВГС в зависимости от динамики ФП. У пациентов первой группы (степень ФП после лечения не изменилась) установлено снижение количества NK-клеток относительно контроля и значений больных второй группы (степень ФП снизилась после лечения). В группе 2 относительное и абсолютное количество NK-клеток соответствовало контрольным значениям. У пациентов первой группы была обнаружена отрицательная зависимость абсолютного количества NK-клеток в крови от степени ФП. Подобный результат может подтвердить роль NK-клеток в контроле активности звездчатых клеток и развитии фиброза [62, 106]. У пациентов с регрессом ФП после лечения, выявлена положительная корреляция (с высоким уровнем статистической значимости) относительного содержания NK-клеток с высоким уровнем активности АЛТ в сыворотке крови. Это указывает на участие NK-клеток в реализации воспалительных процессов в печени, но, по нашим результатам, только для данной категории больных.

После успешного лечения и элиминации HCV относительное и абсолютное количество NK-клеток независимо от генотипа HCV и исхода ФП не имело значимых отличий от исходного уровня, оставаясь ниже контрольных значений. Абсолютный уровень NK-клеток в группе 2 был выше, чем у пациентов группы 1. Положительная корреляционная связь между активностью АЛТ и относительным количеством NK-клеток сохранилась у больных группы 2 после лечения.

В первой группе установлена отрицательная зависимость абсолютного и относительного количества NK-клеток от степени ФП.

NK-клетки претерпевают динамические изменения в своем фенотипе, функции и регуляторных механизмах при контакте с вирусами, а также при различных заболеваниях печени [9, 25, 98, 165, 171]. У обследованных больных установлено статистически значимое уменьшение доли $CD56^{bright}$ NK-клеток (цитокин-синтезирующих, активно пролиферирующих) и увеличение доли $CD56^{dim}$ (цитотоксических клеток со сниженным уровнем пролиферации). Усиление прямой цитотоксичности приводит к быстрому уничтожению зараженных вирусом клеток, что важно для контроля острой фазы вирусной инфекции. Длительное преобладание цитотоксических клеток на фоне снижения цитокин-синтезирующих, может привести к истощению NK-клеток, способствовать развитию хронического воспаления и персистенции HCV.

Рецептор CD16 играет важную роль в ранней активации NK-клеток, поэтому при острых вирусных инфекциях его экспрессия обычно увеличивается. С помощью этого рецептора NK-клетки могут вызывать апоптоз, взаимодействуя с антителами, покрывающими инфицированные клетки (антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) [52, 171, 176]. При снижении экспрессии CD16 NK-клетки становятся не способными эффективно устранять инфицированные клетки и ограничивать распространение HCV. У больных ХВГС установлено снижение процентного количества $CD56^{bright}CD16^{+}$ -клеток. Отмечено увеличение доли $CD56^{dim}CD16^{-}$ и $CD56^{dim}CD16^{+}$ NK-клеток (NK-клеток с дефектными функциями). Только у пациентов с регрессом ФП до лечения зарегистрировано снижение содержания $CD56^{bright}CD16^{-}$ NK-клеток. Считается, что именно в этой фракции находятся NK-клетки, способные ингибировать функцию $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ Т-лимфоцитов (как за счет плеiotропности синтезируемых цитокинов, так и за счет межклеточных контактов) [54, 163, 167].

После лечения ПППД у пациентов с ХВГС сохраняется сниженный уровень цитокин-синтезирующих ($CD56^{bright}$) NK-клеток и повышенный – цитотоксических ($CD56^{dim}$) NK-клеток относительно показателей, выявленных у

здоровых людей. Повышение количества $CD56^{bright}CD16^{-}$ -клеток в крови после лечения (у пациентов с регрессом ФП на 127 %, с неизменившейся степенью ФП на 33,9 %) может указывать на то, что роль NK-клеток с регуляторной функцией становится более значимой после полного удаления HCV и снижения интенсивности воспалительных процессов в печени. Данный вывод подтверждается появлением после лечения отрицательной корреляции между количеством $CD56^{bright}CD16^{-}$ -клеток в крови и активностью АЛТ.

CD94, экспрессируемый на NK-клетках, играет важную роль в их развитии, в толерантности к самим себе, а также способствуют опосредованному NK-клетками иммунитету к инфекциям. Экспрессия рецепторного комплекса CD94/NKG2A на дифференцированных NK-клетках может служить индикатором функциональности этих клеток [174]. Установлено, что у пациентов с ХВГС не было выявлено различий в общем количестве NK-клеток, несущих на своей поверхности CD94, по сравнению с контрольной группой. Но выявлялся дисбаланс в соотношении количества $CD56^{bright}CD94^{+}$ -клеток и $CD56^{dim}CD94^{+}$. У здоровых людей уровень $CD56^{bright}CD94^{+}$ в 38,4 раза превышал содержание $CD56^{dim}CD94^{+}$ -клеток, тогда как у больных ХВГС содержание NK-клеток с фенотипами $CD56^{bright}CD94^{+}$ и $CD56^{dim}CD94^{+}$ было практически одинаковым.

Данные различия обусловлены снижением количества $CD56^{bright}CD94^{+}$ -клеток и повышением содержания $CD56^{dim}CD94^{+}$ -клеток у больных ХВГС (независимо от генотипа и последующего изменения степени ФП). У пациентов с регрессом ФП обнаружены положительные корреляционные связи активности АЛТ с количеством $CD56^{bright}CD94^{+}$ - и $CD56^{dim}CD94^{+}$ -клеток, что характеризует их тесную взаимосвязь с уровнем воспалительных процессов в печени.

После лечения ПППД установлена отрицательная зависимость количества $CD56^{bright}CD94^{+}$ -клеток и степени ФП. После лечения у больных с низкой степенью ФП отмечалась максимальное количество цитокин-продуцирующих NK-клеток, экспрессирующих рецептор CD94. Установлено, что количество этих клеток положительно коррелирует с внутripеченочным уровнем

цитокин-продуцирующих НК-клеток, синтезирующих ИФН- γ и обладающих антифибротической активностью [46, 72], что подтверждает полученные результаты.

Выявлены изменения в различных фракциях НК-клеток в зависимости от экспрессии рецептора CD8. НК-клетки CD8⁺ обладают повышенной функциональной активностью и выживаемостью в процессе лизиса клеток-мишеней [36]. Общее количество НК-клеток экспрессирующих CD8 у больных ХВГС не отличалось от показателей здоровых людей, но количество CD56^{dim}CD8⁺ НК-клеток было выше у больных ХВГС. У пациентов с ЦП отмечалось снижение процента НК-клеток CD8⁺ по сравнению с пациентами с ФП F1. Установлена положительная зависимость количества CD56^{dim}CD16⁻CD8⁺-клеток от степени ФП. После лечения у пациентов с 3-м генотипом, в отличие от пациентов 1-м генотипом HCV, повысился уровень CD56^{bright}CD16⁻CD8⁺-клеток и снизился уровень CD56^{dim}CD16⁺CD8⁻.

У больных ХВГС, независимо от генотипа, не было зарегистрировано статистически значимых отличий в проценте клеток экспрессирующих CD57 и CD62L по сравнению с контролем, но при увеличении длительности персистенции HCV количество CD62L⁺CD57⁺ клеток снижалось. У пациентов с регрессом ФП количество CD57⁺ НК-клеток исходно было выше, чем у пациентов с отсутствием динамики. Экспрессия CD57 на НК-клетках зависит от нескольких ключевых факторов, включая стадию дифференцировки, функциональное состояние, хроническую антигенную стимуляцию и патологические процессы [65]. Установлено, что у больных ХВГС уровень экспрессии CD57 возрастал на цитотоксических (CD56^{dim}CD16⁺) НК-клетках по сравнению с контролем, а на регуляторных (CD56^{bright}CD16⁻) НК-клетках был минимальным и не отличался от показателей здоровых людей. Отмечено увеличение популяции цитотоксических CD56^{dim}CD16⁺CD57⁺НК-клеток, характеризующихся повышенной чувствительностью к активации через CD16-рецептор. Сдвиг в сторону CD16-гиперчувствительных НК-клеток можно рассматривать как адаптацию иммунной системы к текущим патологическим условиям. Но

чрезмерная активация через CD16 может приводить к повреждению ткани печени (аутоиммунные реакции) и истощению NK-клеток при хронической антигенной стимуляции. У больных ХВГС отмечалось также повышение уровня экспрессии CD57 на CD62L⁺-лимфоцитах, что можно расценить как усиление эффекторных механизмов при ХВГС.

NK-клетки CD62L⁺ содержат большее количество гранзима В и проявляют большую цитолитическую активность, чем CD62L⁻ клетки. Рецептор CD62L необходим для накопления и созревания NK-клеток в печени. Доказано, что процент NK-клеток с фенотипом CD62L⁺ в периферической крови положительно коррелирует с содержанием NK-клеток в печени [46]. Установлено, что у пациентов с F0-F1 доля CD62L⁺CD57⁺-клеток была выше, чем у больных с ФП F3-F4. Уровень этих клеток у пациентов с регрессом ФП был ниже, чем в группе пациентов, у которых степень ФП не изменилась. После терапии ПППД баланс между регуляторными и цитотоксическими NK-клетками в зависимости от экспрессии CD57 и CD62L у пациентов с ХВГС практически не изменился.

Выявлено снижение количества NK-клеток экспрессирующих CD38⁺ и повышение клеток с экспрессией CD73⁺ у больных с ХВГС. Экспрессия CD38-рецептора на мембране NK-клеток приводит к снижению их функциональной активности, а NK-клетки, экспрессирующие CD73, демонстрируют более слабую цитотоксичность и могут выполнять функции регуляторных клеток, осуществляя синтез противовоспалительных цитокинов. У больных ХВГС отмечалось повышение содержания NK-клеток с фенотипом CD38⁺CD73⁺, именно той фракции NK-клеток, которая максимально реализует иммунорегуляторные функции. Различий в количестве NK-клеток по экспрессии CD38 и CD73 в зависимости от генотипа HCV обнаружено не было. Однако у больных с тяжёлой формой ФП F3-F4 количество дважды позитивных CD38⁺CD73⁺ NK-клеток было статистически значимо больше, чем у пациентов без ФП и пациентов с легкой и умеренной степенью ФП. У пациентов с ХВГС 1-й группы до начала лечения выявляется положительная зависимость количества CD56⁺CD38⁺CD73⁺-клеток от степени ФП, а пациентов 2-й группы такой

зависимости не обнаружено. Также у пациентов группы 2 количество НК-клеток с фенотипами $CD38^-CD73^-$ и $CD38^-CD73^+$ статистически значимо выше, чем в 1-й группе. После лечения ПППД не обнаружены статистически значимые изменения в содержании $CD56^+CD37^+/-CD73^+/-$ -клеток относительно исходных значений и контрольной группы.

Таким образом, соотношение $CD38^+CD73^-$ и $CD38^-CD73^+$ НК-клеток у пациентов с ХВГС отражает баланс между цитотоксической и противовоспалительной функциями НК-клеток, что в итоге определяет механизмы формирования ФП. Для прогноза вероятности регресса исходной степени ФП после терапии ПППД разработан ИКЦА и рассчитано его критическое значение (47,54). При $ИКЦА \geq 47,54$, ФП после лечения ПППД с высокой вероятностью не уменьшится. Если $ИКЦА < 47,54$, ожидается снижение степени ФП по сравнению с исходным уровнем. Данный метод прогнозирования динамики фиброза у пациентов с ХВГС запатентован в РФ.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных больных хроническим вирусным гепатитом С преобладали пациенты с 1-м (50,9 %) и 3-м (43,8 %) генотипами HCV и длительностью заболевания более 5 лет (66,1 %). Фиброз печени в стадии F3-F4 по METAVIR чаще регистрировался у мужчин (63,9 %) в возрасте старше 50 лет и длительностью болезни более 10 лет. У больных хроническим вирусным гепатитом С инфицированных третьим генотипом HCV фиброз в стадии F3-F4 по METAVIR выявлялся в два раза чаще, чем у пациентов с первым генотипом (46,9 % и 21,1 % соответственно) при отсутствии значимых различий по длительности болезни. Абсолютный риск развития фиброза печени в стадии F3-F4 по METAVIR у пациентов с третьим генотипом HCV выше, чем у пациентов с первым генотипом HCV ($p < 0,05$).

2. Лечение препаратами прямого противовирусного действия вне зависимости от генотипа HCV в 100 % случаев приводило к устойчивому вирусологическому ответу, купированию клинических симптомов, снижению активности АЛТ и уровня билирубина в сыворотке крови. У 26,5 % пациентов после достижения устойчивого вирусологического ответа отмечался регресс фиброза печени. У пациентов с третьим генотипом HCV в 6,1 % случаев наблюдалось увеличение показателей жесткости печени.

3. У больных хроническим вирусным гепатитом С независимо от генотипа вируса установлено уменьшение относительного и абсолютного количество NK-клеток. Изменения фенотипа NK-клеток до лечения характеризовались снижением количества цитокин-продуцирующих ($CD56^{bright}$) и повышением уровня цитотоксических ($CD56^{dim}$) NK-клеток, а также соответствующим содержанием клеточных фракций с экспрессией рецепторов CD8, CD57 и CD94, что указывает на дисфункцию и формирование хронической активации NK-клеток. После лечения препаратами прямого противовирусного действия выявленный дисбаланс в субпопуляционном составе NK-клеток сохранялся.

4. Вне зависимости от степени фиброза печени у всех больных до

лечения регистрировался высокий уровень цитотоксических NK-клеток, но количество цитокин-продуцирующих NK-клеток зависело от степени фиброза печени и снижалось по мере его прогрессирования. Функциональный дисбаланс NK-клеток при повышении степени фиброза печени формировался за счет увеличения содержания CD57⁺NK-клеток и последовательной активации экспрессии рецепторного комплекса CD94/NKG2A. У пациентов с отсутствием динамики фиброза печени зарегистрировано увеличенное содержание CD56⁺CD38⁺-клеток и повышенный уровень экспрессии рецепторного комплекса CD94/NKG2A на мембранах цитокин-продуцирующих клеток. У пациентов с регрессом фиброза печени отмечено повышенное содержание CD8⁺, CD57⁺ и CD73⁺ NK-клеток.

5. После лечения у пациентов с тяжелой степенью фиброза печени установлено увеличение количества незрелых цитокин-продуцирующих CD8⁺NK-клеток. У пациентов с неизменившейся степенью фиброза печени по сравнению с пациентами с регрессом фиброза печени уровень экспрессии CD57 на NK-клетках был ниже, за счет фракций незрелых цитокин-продуцирующих клеток и цитотоксических NK-клеток, экспрессирующих рецептор CD62L. У больных с регрессом фиброза печени наблюдалось уменьшение популяции CD8⁺NK-клеток, что свидетельствует о ключевой роли регуляторных NK-клеток в снижении интенсивности воспалительных процессов в печени после эрадикации HCV.

6. Использование иммунорегуляторного коэффициента цитотоксической активности ($\text{ИКЦА} = \frac{\text{CD38}^+\text{CD73}^- \text{ NK-клетки}}{\text{CD38}^-\text{CD73}^+ \text{ NK-клетки}}$) позволяет прогнозировать отсутствие изменений или регресс фиброза печени (уменьшение воспаления) у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратами прямого противовирусного действия. При значении иммунорегуляторного коэффициента цитотоксической активности равном или выше 47,54 можно прогнозировать отсутствие снижения степени фиброза печени, а при иммунорегуляторном коэффициенте цитотоксической активности ниже 47,54 – снижение степени фиброза после противовирусной терапии по сравнению с исходным уровнем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включить в программу мониторинга пациентов с хроническим вирусным гепатитом С комплексное исследование NK-клеток (абсолютное и относительное количество, субпопуляционный анализ CD56^{bright} и CD56^{dim}), что позволит оценить функциональный резерв иммунной системы и прогнозировать течение заболевания.

2. Для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования фиброза печени после достижения устойчивого вирусологического ответа рекомендуется перед началом терапии препаратами прямого противовирусного действия провести исследование экспрессии рецепторов CD38 и CD73 на NK-клетках и рассчитать иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА = $CD38^{+}CD73^{-}$ NK-клетки / $CD38^{-}CD73^{+}$ NK-клетки).

3. Значение иммунорегуляторного коэффициента цитотоксической активности равное или выше 47,54 служит неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования фиброза печени. Данная группа пациентов требует индивидуального подхода с регулярной оценкой состояния жесткости печени после терапии препаратами прямого противовирусного действия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая работа в указанном направлении является перспективной. Результаты данного исследования указывают на возможность отрицательной динамики заболевания печени даже после успешной этиотропной терапии с достижением УВО, что требует наблюдения за пациентами после лечения.

Предложенный коэффициент (ИКЦА) и определённые его пороговые значения позволят оптимизировать диспансерное наблюдение за пациентами с фиброзом и циррозом печени после терапии. В перспективе требуется уточнить специфичность и чувствительность данного коэффициента на больших выборках пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АСТ/АЛТ	отношение АСТ к АЛТ (коэффициент де Ритиса)
ВГС	вирусные гепатит С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВН	вирусная нагрузка
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИФН	интерферон
МАТ	моноклональные антитела
ОАК	общий анализ крови
ОВГС	острый вирусный гепатит С
ОВГС	острый вирусный гепатит С
ПППД	препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская федерация
УВО	устойчивый вирусологический ответ (стойкое достижение неопределяемого уровня РНК вируса в крови через 12 недель после окончания терапии)
ФП	фиброз печени
ХВГС	хронический вирусный гепатит С
ЦП	цирроз печени
ADCC	антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность
APRI	индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам (англ. Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)
CD	антиген кластеров дифференцировки клеток (англ. cell differentiation antigens или cluster definition)
F	стадия фиброза по шкале METAVIR

F0	отсутствие фиброза (менее 5,8 кПа)
F1	фиброз портальных трактов без септа (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа)
F2	портальный и перипортальный фиброз с небольшим количеством септ (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа)
F3	портальный и перипортальный фиброз с большим количеством септ (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа)
F4	цирроз печени (ЦП) (более 12,5 кПа)
FIB-4	индекса Fibrosis-4 (англ. Index for Liver Fibrosis)
HCV	вирус гепатита С (англ. hepatitis C virus)
HLA	человеческий лейкоцитарный антиген
IL	интерлейкин (англ. Interleukin)
ISG	интерферон-стимулированные гены
MFI	анализ средней интенсивности флуоресценции
NK	естественные или натуральные киллеры (англ. Natural Killer)
pDC	плазмацитоидные дендритные клетки (англ. plasmacytoid dendritic cells)
RIG-I	ретиноевая кислота
TNF	фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афтаева, Л. Н. Анализ эффективности лечения препаратами прямого противовирусного действия пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / Л. Н. Афтаева, А. В. Баранов, А. А. Глухова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2023. – № 3 (43). – С. 35–42.
2. Биомаркеры фиброза и цирроза печени при хроническом гепатите С. Клинико-патофизиологические аспекты / Н. А. Терешкин, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 94–100.
3. Взаимосвязь иммунологических показателей с выраженностью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С / Ж. Б. Понежева, В. Г. Акимкин, И. В. Маннанова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 78–82.
4. Взаимосвязь параметров клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С с различными генотипами вируса гепатита С (HCV) и вирусной нагрузкой / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. Н. Кондрачук // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 105–110.
5. Взаимосвязь фенотипа НКТ-клеток и степени фиброза печени у больных хроническим гепатитом С до и после лечения / А. А. Савченко, Е. П. Тихонова, А. А. Анисимова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14, № 4. – С. 60–69.
6. Генетическая детерминация спонтанного клиренса вируса гепатита С у представителей различных этнических групп / С. И. Малов, Баатархуу Оидов, И. В. Малов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2(29). – С. 8–15.
7. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы / К. В. Меньшиков, А. В. Султанбаев, Ш. И. Мусин [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 139–150.

8. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции / Е. В. Тыщук, В. А. Михайлова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 1207–1228.
9. Иммунологические изменения на фоне терапии препаратами прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С / А. А. Анисимова, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2 S1. – С. 11.
10. Информативность неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии аналогами нуклеозидов и нуклеотидов / Т. Х. Нгуен, Л. Ю. Ильченко, Л. И. Мельникова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2023. – Т. 51, № 3. – С. 171–179.
11. Исходы хронического гепатита С в зависимости от возраста больных / В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 105–109.
12. Клиническая иммунология: Практическое пособие для инфекционистов / В. А. Козлов, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко [и др.]. – Красноярск : Поликор, 2021. – 563 с. – ISBN 978-5-94285-235-1.
13. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В. Т. Ивашкин, В. П. Чуланов, Н. А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 84–124.
14. Кудрявцев, И. В. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа / И. В. Кудрявцев, А. И. Субботовская // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 19–26.
15. Макашова, В. В. Вирусные гепатиты: вчера, сегодня, завтра / В. В. Макашова, Т. С. Никитина, Ж. Б. Понежева // Эпидемиология и

инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 83–87.

16. Михайлов, М. И. Основные достижения в изучении вируса гепатита Си вызываемой им инфекции (материал для подготовки лекции) / М. И. Михайлов, М. К. Мамедов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 2(37). – С. 109–117.

17. Михайлова, Ю. В. Смертность от вирусных гепатитов в Российской Федерации (аналитический обзор) / Ю. В. Михайлова, С. А. Стерликов, А. В. Громов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 1. – С. 414–437.

18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору с сферы защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору с сферы защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2021 году: Государственный доклад. – Красноярск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2022. – 326 с.

22. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2022 году: Государственный доклад. – Красноярск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2023. – 299 с.

23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия

населения в Красноярском крае в 2023 год: Государственный доклад. – Красноярск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2024. – 321 с.

24. Определение прогностической ценности не прямых индексов печеночного фиброза в клинической практике / А. Н. Исакова, Г. Н. Нурланова, А. Р. Астраханов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2021. – № 3(71). – С. 72–77.

25. Особенности фенотипа NK-клеток у больных хроническим гепатитом С / А. А. Анисимова, Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, А. Г. Борисов // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 1 S1. – С. 8–9.

26. Особенности фенотипа В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия) / А. А. Савченко, Е. П. Тихонова, В. Д. Беленюк [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 74–81.

27. Оценка состояния иммунной системы по общему анализу крови / А. А. Савченко, Э. В. Каспаров, С. А. Борисов [и др.]. – Красноярск : Версона, 2018. – 12 с.

28. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях / А. В. Зурочка, С. В. Хайдуков, И. В. Кудрявцев, В. А. Черешнев. – Екатеринбург : Уральское отделение РАН, 2018. – 720 с. – ISBN 978-5-7691-2497-6.

29. Саранская, Я. Е. Регресс фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева, А. А. Сачек // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 83–86.

30. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов / М. А. Черепнин, В. В. Цуканов, А. А. Савченко [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 98–103.

31. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации / И. Э. Кравченко, Р. Р. Гинятуллин, Е. П. Амон, Е. Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 4(31). – С. 48–57.
32. Сравнительный анализ специфических и неспецифических маркеров у пациентов с различными стадиями фиброза печени при хроническом гепатите С / Л. И. Николаева, Н. Г. Шевченко, А. В. Дедова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 61–67.
33. Технологии исследования иммунной системы. Клиническая иммунология для специалистов лабораторной диагностики / В. А. Козлов, И. В. Кудрявцев, А. А. Савченко [и др.]. – Красноярск : АС-КИТ, 2024. – 500 с. – ISBN 978-5-6050478-2-7.
34. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» [Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.] : официальный текст : по состоянию на октябрь 2013 г. – URL: <https://lec.kpfu.ru/wp-content/uploads/2024/02/helsinskaya-deklaracziya-vsemirnoj-mediczinskoj-assocziaczii.pdf> (дата обращения: 12.03.2025). – Текст : электронный.
35. Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 99–104.
36. A CD8⁺ NK cell transcriptomic signature associated with clinical outcome in relapsing remitting multiple sclerosis / E. F. McKinney, I. Cuthbertson, K. M. Harris [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-20594-2. – Текст : электронный // Nature communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – Article number: 635. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20594-2> (date accessed: 20.03.2025).
37. A review on hepatitis C virus: role of viral and host-cellular factors in replication and existing therapeutic strategies / F. Butt, M. Shahid, M. Hassan [et al.]. –

DOI 10.1186/s43066-022-00232-w. – Текст : электронный // Egyptian Liver Journal. – 2022. – Vol. 12. – Article number: 71. – URL: <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00232-w> (date accessed: 10.03.2025).

38. A systematic review and meta-analysis of community and primary-care-based hepatitis C testing and treatment services that employ direct acting antiviral drug treatments / A. Radley, E. Robinson, E. J. Aspinall [et al.]. – DOI 10.1186/s12913-019-4635-7. – Текст : электронный // BMC health services research. – 2019. – Vol. 19, № 1. – Article number: 765. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6819346/> (date accessed: 20.03.2025).

39. Adaptive Natural Killer Cell Functional Recovery in Hepatitis C Virus Cured Patients / D. Mele, B. Oliviero, S. Mantovani [et al.] // Hepatology. – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. 79–90.

40. Akkız, H. Liver Fibrosis: From Basic Science towards Clinical Progress, Focusing on the Central Role of Hepatic Stellate Cells / H. Akkız, R. K. Gieseler, A. Canbay. – DOI 10.3390/ijms25147873. – Текст : электронный // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, № 14. – Article number: 7873. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7873> (date accessed: 20.03.2025).

41. Alterations in Hepatocellular Carcinoma-Specific Immune Responses Following Hepatitis C Virus Elimination by Direct-Acting Antivirals / S. Li, E. Mizukoshi, K. Kawaguchi [et al.] . – DOI 10.3390/ijms231911623. – Текст : электронный // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23, № 19. – Article number: 11623. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11623> (date accessed: 19.03.2025).

42. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity Through Natural Killer (NK) Cells: Unlocking NK Cells for Future Immunotherapy / D. S. Chin, C. S. Y. Lim, F. Nordin [et al.] // Current pharmaceutical biotechnology. – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 552–578.

43. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis / J. Itakura, M. Kurosaki, H. Setoyama [et al.] // Journal of gastroenterology. – 2021. – Vol. 56, № 5. – P. 470–478.

44. Association of blood NK cell phenotype with the severity of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis c with genotype 1 or 3 / V. V. Tsukanov, A. A. Savchenko, M. A. Cherepnin [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics14050472. – Текст : электронный // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, № 5. – Article number: 472. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10930504/> (date accessed: 17.03.2025).
45. Association of genotypes with viral load and biochemical markers in HCV-infected Sindhi patients / S. Riaz, M. F. Bashir, S. Haider, N. Rahid // Brazilian journal of microbiology. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 980–986.
46. Association of NK Cells with the Severity of Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C / A. Kleczka, B. Mazur, K. Tomaszek [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics13132187. – Текст : электронный // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 13. – Article number: 2187. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/13/2187> (date accessed: 13.03.2025).
47. Australia could miss the WHO hepatitis C virus elimination targets due to declining treatment uptake and ongoing burden of advanced liver disease complications / J. A. Kwon, G. J. Dore, B. Hajarizadeh [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0257369. – Текст : электронный // PLoS One. – 2021. – Vol. 16. – Article number: e0257369. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257369> (date accessed: 19.03.2025).
48. Badry, A. Environmental pollutants modulate RNA and DNA virus-activated miRNA-155 expression and innate immune system responses: Insights into new immunomodulative mechanisms / A. Badry, V. L. B. Jaspers, C. A. Waugh // Journal of immunotoxicology. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 86–93.
49. Ben, A. J. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence / A. J. Ben, C. R. Neumann, S. S. Mengue // Revista de saude publica. – 2012. – Vol. 46, № 2. – P. 279–289.
50. Beyond the Liver Function Tests: A Radiologist's Guide to the Liver Blood Tests / B. M. Metra, F. F. Guglielmo, D. L. Halegoua-DeMarzio [et al.] // Radiographics. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 125–142.
51. Binding of microRNA-122 to the hepatitis C virus 5' untranslated region

modifies interactions with poly(C) binding protein 2 and the NS5B viral polymerase / S. Scott, Y. Li, O. Bermek [et al.] // *Nucleic acids research*. – 2023. – Vol. 51, № 22. – P. 12397–12413.

52. Biology and Clinical Relevance of HCMV-Associated Adaptive NK Cells / F. Gao, Z. Zhou, Y. Lin [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.830396. – Текст : электронный // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – Article number: 830396. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.830396/full> (date accessed: 10.03.2025).

53. Björkström, N. K. Natural killer cells in antiviral immunity / N. K. Björkström, B. Strunz, H. G. Ljunggren // *Nature reviews. Immunology*. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 112–123.

54. CD56bright CD16- natural killer cells as an important regulatory mechanism in chronic graft- versus-host disease / M. Lauener, S. AzadPour, S. Abdossamadi [et al.] // *Haematologica*. – 2023. – Vol. 108, № 3. – P. 761–771.

55. CD57 T cells associated with immunosenescence in adults living with HIV or AIDS / E. Elias Junior, V. T. Gubert, C. M. Bonin-Jacob [et al.] // *Immunology*. – 2024. – Vol. 171, № 1. – P. 146–153.

56. CD73 immune checkpoint defines regulatory NK cells within the tumor microenvironment / S. Y. Neo, Y. Yang, J. Record [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130, № 3. – P. 1185–1198.

57. Characteristics of CD8+ Stem Cell-Like Memory T Cell Subset in Chronic Hepatitis C Virus Infection / X. Lu, B. Song, W. Weng [et al.] // *Viral immunology*. – 2023. – Vol. 36, № 1. – P. 25–32.

Chronic hepatitis C virus infection modulates the transcriptional profiles of CD4+ T cells / M. Holub, A. Stráníková, O. Beran [et al.]. – DOI 10.1155/2021/6689834. – Текст : электронный // *Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*. – 2021. – Vol. 2021. – Article number: 6689834. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2021/6689834/> (date accessed: 13.03.2025).

58. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy / N. Abu-Freha,

B. Mathew Jacob, A. Elhoashla [et al.] // The European journal of general practice. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 102–108.

59. Cirrhosis Hampers Early and Rapid Normalization of Natural Killer Cell Phenotype and Function in Hepatitis C Patients Undergoing Interferon-Free Therapy / E. Perpiñán, S. Pérez-Del-Pulgar, M. C. Londoño [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.00129. – Текст : электронный // Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – Article number: 129. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7052355/> (date accessed: 20.03.2025).

60. Clinical outcomes and prognostic factors after HCV clearance with DAA in HIV/HCV-coinfected patients with advanced fibrosis/cirrhosis / J. Berenguer, T. Aldámiz-Echevarría, V. Hontañón [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2025. – Vol. 81, № 1. – P. 238–253.

61. Crosstalk between NK cells and hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review) / Y. Zhang, Y. Wu, W. Shen [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2022.12724. – Текст : электронный // Molecular medicine reports. – 2022. – Vol. 25, № 6. – Article number: 208. – URL: <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12724> (date accessed: 17.03.2025).

62. Cytotoxic NK cells phenotype and activated lymphocytes are the main characteristics of patients with alcohol-associated liver disease / C. Zurera-Egea, A. Teniente-Serra, D. Fuster [et al.] // Clinical and experimental medicine. – 2023. – Vol. 23, № 7. – P. 3539–3547.

63. Decade of optimizing therapy with direct-acting antiviral drugs and the changing profile of patients with chronic hepatitis C / M. Brzdęk, D. Zarębska-Michaluk, F. Invernizzi [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 949–966.

64. Decreased CD57 expression of natural killer cells enhanced cytotoxicity in patients with primary sclerosing cholangitis / B. Liu, G. X. Yang, Y. Sun [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.912961. – Текст : электронный // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – Article number: 912961. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9434697/> (date accessed: 20.03.2025).

65. Defining the CD39/CD73 Axis in SARS-CoV-2 Infection: The CD73-Phenotype Identifies Polyfunctional Cytotoxic Lymphocytes / P. Ahmadi, P. Hartjen, M. Kohsar [et al.]. – DOI 10.3390/cells9081750. – Текст : электронный // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 8. – Article number: 1750. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/8/1750> (date accessed: 20.03.2025).
66. Demirtas, C. O. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Is it time to personalize it? / C. O. Demirtas, M. R. Brunetto // World journal of gastroenterology. – 2021. – Vol. 27, № 33. – P. 5536–5554.
67. Di Marco, L. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination / L. Di Marco, C. La Mantia, V. Di Marco. – DOI 10.3390/v14030505. – Текст : электронный // Viruses. – 2022. – Vol. 14, № 3. – Article number: 505. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/3/505> (date accessed: 10.03.2025).
68. Differentiation of exhausted CD8⁺ T cells after termination of chronic antigen stimulation stops short of achieving functional T cell memory / P. Tonnerre, D. Wolski, S. Subudhi [et al.] // Nature immunology. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 1030–1041.
69. Direct-acting Antiviral in the Treatment of Chronic Hepatitis C: Bonuses and Challenges / H. Zeng, L. Li, Z. Hou [et al.] // International Journal of Medical Sciences. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 892–902.
70. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C infection: global registration, reimbursement, and restrictions / A. D. Marshall, A. R. Willing, A. Kairouz [et al.] ; Global HCV and HIV Treatment Restrictions Group. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C infection: global registration, reimbursement, and restrictions // The lancet. Gastroenterology & hepatology. – 2024. – Vol. 9, № 4. – P. 366–382.
71. Direct-acting Antiviral-induced Transient Recovery of NK Cells in Early-stage Treatment of Chronic Hepatitis C Patients / X. Zhang, Y. Jiang, S. Li [et al.]. – DOI 10.14218/JCTH.2021.00427 // Journal of clinical and translational hepatology. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1117–1124.
72. Effect of Direct Acting Antiviral Drugs on the Occurrence and Recurrence

of Intra- and Extra-Hepatic Malignancies in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection / P. Radu, C. Becchetti, J. Schropp [et al.]. – DOI 10.3390/cancers16142573. – Текст : электронный // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16, № 14. – Article number: 2573. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11275029/> (date accessed: 20.03.2025).

73. Effect of HCV eradication by DAAs on liver steatosis, carotid atherosclerosis, and associated metabolic comorbidities: A systematic review / A. Cespiati, I. Coelho Rodrigues, I. Santos [et al.] // Liver international. – 2024. – Vol. 44, № 5. – P. 1075–1092.

74. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis associated with a superbug: A comprehensive literature review on hepatitis C virus infection / M. Tariq, A. B. Shoukat, S. Akbar [et al.]. – DOI 10.1177/20503121221105957. – Текст : электронный // SAGE open medicine. – 2022. – Vol. 10. – Article number: 20503121221105957. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9252020/> (date accessed: 17.03.2025).

75. Exploration of a hypoxia-immune-related microenvironment gene signature and prediction model for hepatitis C-induced early-stage fibrosis / C. Chen, H. Cai, J. Shen [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-024-04912-6. – Текст : электронный // Journal of translational medicine. – 2024. – Vol. 22, № 1. – Article number: 116. – URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-04912-6> (date accessed: 10.03.2025).

76. Extra- and Intra-Cellular Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation / Y. Yan, J. Zeng, L. Xing, C. Li. – DOI 10.3390/biomedicines9081014. – Текст : электронный // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 8. – Article number: 1014. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8391653/> (date accessed: 17.03.2025).

77. Features of NK cell phenotype virus genotype-driven chronic viral hepatitis C / A. A. Savchenko, E. P. Tikhonova, A. A. Anisimova [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 663–674.

78. FibroFrance Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®) / T. Poynard,

J. Vergniol, Y. Ngo, J. Foucher [et al.] // J Hepatol. – 2014. – Vol. 60, № 4. – P. 706–714.

79. Friedman, S. L. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future / S. L. Friedman, M. Pinzan // Hepatology. – 2022. – Vol. 75, № 2. – P. 473–488.

80. Geographic Distribution of HCV Genotypes and Efficacy of Direct-Acting Antivirals in Chronic HCV-Infected Patients in North and Northeast China: A Real-World Multicenter Study / W. Li, J. Liang, J. An [et al.]. – DOI 10.1155/2022/7395506. – Текст : электронный // Canadian journal of gastroenterology & hepatology. – 2022. – Vol. 2022. – Article number: 7395506. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2022/7395506/> (date accessed: 19.03.2025).

81. Ghasemzadeh, M. Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice / M. Ghasemzadeh, A. Ghasemzadeh, E. Hosseini // Human immunology. – 2022. – Vol. 83, № 1. – P. 86–98.

82. Global trends in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma mortality: A public database analysis (1999–2019) / H. Ali, F. Vikash, V. Moond [et al.]. – DOI 10.5501/wjv.v13.i1.89469. – Текст : электронный // World journal of virology. – 2024. – Vol. 13, № 1. – Article number: 89469. – URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/89469.htm> (date accessed: 20.03.2025).

83. Hepatitis C Diagnosis: Simplified Solutions, Predictive Barriers, and Future Promises / I. Shahid, A. R. Alzahrani, S. S. Al-Ghamdi [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics11071253. – Текст : электронный // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 11, № 7. – Article number: 1253. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8305142/> (date accessed: 17.03.2025).

84. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection / D. Bhattacharya, A. Aronsohn, J. Price, V. Lo Re ; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. – DOI 10.1093/cid/ciad319. – Текст : электронный // Clinical infectious diseases. – 2023. – Article number: ciad319. – URL: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad319/7179952?login=false> (date accessed: 20.03.2025).

85. Hepatitis C Retreatment With First-Line Direct Acting Antiviral Drugs /

A. Goel, H. Katiyar, Mayank // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2023. – Vol. 13, № 5. – P. 736–741.

86. Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 is Associated with Higher Grade of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Infected Patients / N. Kundu, E. Gupta, A. Rastogi [et al.]. – Текст : электронный // *Austin Journal of HIV/AIDS Research*. – 2016. – Vol. 3, № 3. – Article number: 1030. – URL: <https://austinpublishinggroup.com/hiv-aids-research/fulltext/ajhr-v3-id1030.pdf> (date accessed: 19.03.2025).

87. Hepatitis C Virus and the Host: A Mutual Endurance Leaving Indelible Scars in the Host's Immunity / M. U. Mondelli, S. Ottolini, B. Oliviero [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25010268. – Текст : электронный // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 25, № 1. – Article number: 268. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/268> (date accessed: 20.03.2025).

88. Hepatitis C virus eradication by direct antiviral agents abates oxidative stress in patients with advanced liver fibrosis / F. Salomone, S. Petta, A. Micek [et al.] // *Liver international*. – 2020. – Vol. 40, № 11. – P. 2820–2827.

89. Hepatitis C Virus Infection and Hospital-Related Outcomes: A Systematic Review / M. Ng, P. M. Carrieri, L. Awendila [et al.]. – DOI 10.1155/2024/3325609. – Текст : электронный // *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. – 2024. – Vol. 2024. – Article number: 3325609. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2024/3325609/> (date accessed: 20.03.2025).

90. Hepatitis C virus treatment failure: Clinical utility for testing resistance-associated substitutions / E. Ridruejo, M. J. Pereson, D. M. Flichman, F. A. Di Lello // *World journal of hepatology*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 1069–1078.

91. Hepatitis C Virus-Lipid Interplay: Pathogenesis and Clinical Impact / W. Elgretli, T. Chen, N. Kronfli, G. Sebastiani. – DOI 10.3390/biomedicines11020271. – Текст : электронный // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – Article number: 271. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/2/271> (date accessed: 10.03.2025).

92. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms / D. R. Sutherland, F. Ortiz, G. Quest [et al.] // *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. – Vol. 94, № 4. – P. 637–651.

93. Huang, C. F. Unmet needs of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy / C. F. Huang, M. L. Yu // *Clinical and molecular hepatology*. – 2020. – Vol. 26, № 3. – P. 251–260.
94. Human Hepatic CD56bright NK Cells Display a Tissue-Resident Transcriptional Profile and Enhanced Ability to Kill Allogenic CD8+ T Cells / G. Jameson, C. Harmon, R. M. Santiago [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – Article number: 921212. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.921212/full> (date accessed: 13.03.2025).
95. Human NK cells, their receptors and function / L. Quatrini, M. Della Chiesa, S. Sivori [et al.] // *European journal of immunology*. – 2021. – Vol. 51, № 7. – P. 1566–1579.
96. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications / S. Sivori, P. Vacca, G. Del Zotto [et al.] // *Cellular & molecular immunology*. – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 430–441.
97. Ibidapo-Obe, O. Tissue-resident and innate-like T cells in patients with advanced chronic liver disease / O. Ibidapo-Obe, T. Bruns. – DOI 10.1016/j.jhepr.2023.100812. – Текст : электронный // *JHEP reports*. – 2023. – Vol. 5, № 10. – Article number: 100812. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S258955592300143X> (date accessed: 13.03.2025).
98. IL-23/IL-17 Axis in Chronic Hepatitis C and Non-Alcoholic Steatohepatitis-New Insight into Immunohepatotoxicity of Different Chronic Liver Diseases / A. Vujovic, A. M. Isakovic, S. Misirlic-Dencic [et al.]. – DOI 10.3390/ijms241512483. – Текст 6 электронный // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 15. – Article number: 12483. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10419971/> (date accessed: 17.03.2025).
99. Immune mechanisms of viral clearance and disease pathogenesis during viral hepatitis / C. Ferrari, V. Barili, S. Varchetta, M. U. Mondelli // *The Liver: Biology and Pathobiology* / eds. I. M. Arias, H. J. Alter, J. L. Boyer [et al.]. – 6th ed. – Wiley

Blackwell : Oxford, UK, 2020. – P. 821–850. – ISBN: 978-1-119-43682-9.

100. Immunological aspects of the pathogenesis of chronic HCV infection / F. Khayrulla, A. Mukhaye, K. Zaynitdin [et al.] // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 4164–4173.

101. Immunomodulation of the Natural Killer Cell Phenotype and Response during HCV Infection / G. F. Njiomegnie, S. A. Read, N. Fewings [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9041030. – Текст : электронный // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9, № 4. – Article number: 1030. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7230811/> (date accessed: 20.03.2025).

102. Impact of Age and Sex on Viral Load in Hepatitis C Virus Infection / A. Magri, G. F. Manfredi, C. Smirne [et al.]. – DOI 10.3390/v17010021. – Текст : электронный // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 1. – Article number: 21. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/17/1/21> (date accessed: 20.03.2025).

103. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts / S. Blach, L. A. Kondili, A. Aghemo [et al.] // Journal of hepatology. – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. 31–36.

104. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort / N. Wu, H. Y. Rao, W. B. Yang [et al.] // Chinese medical journal. – 2020. – Vol. 133, № 3. – P. 253–261.

105. Increased ILT2 expression contributes to dysfunction of CD56dimCD16+NK cells in chronic hepatitis B virus infection / Y. Zhang, S. Tong, S. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.antiviral.2022.105385. – Текст : электронный // Antiviral research. – 2022. – Vol. 205. – Article number: 105385. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105385> (date accessed: 17.03.2025).

106. Innate Immunity in Hepatitis C Virus Infection / J. Schwerk, A. Negash, R. Savan, M. Jr. Gale. – DOI 10.1101/cshperspect.a036988. – Текст : электронный // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2021. – Vol. 11, № 2. – Article number: a036988. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7849348/> (date accessed: 17.03.2025).

107. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological

disease in chronic hepatitis C infection? / F. M. Sanai, A. Benmoussa, H. Al-Hussaini [et al.] // *Liver international*. – 2008. – Vol. 28, № 7. – P. 1011–1018.

108. Jiang, H. Balancing act: the complex role of NK cells in immune regulation / H. Jiang, J. Jiang. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1275028. – Текст : электронный // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Article number: 1275028. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1275028/full> (date accessed: 13.03.2025).

109. Kyrysyuk, O. Designing Cancer Immunotherapies That Engage T Cells and NK Cells / O. Kyrysyuk, K. W. Wucherpfennig // *Annual review of immunology*. – 2023. – Vol. 41. – P. 17–38.

110. Lala, V. Liver Function Tests / V. Lala, M. Zubair, D. A. Minter // *StatPearls* [Текст : Электронный]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494096/> (date accessed: 19.03.2025).

111. Lee, J. Hepatitis C virus and intracellular antiviral response / J. Lee, J. J. Ou. // *Current opinion in virology*. – 2022. – Vol. 52. – P. 244–249.

112. Li, H. C. Hepatitis C Viral Replication Complex / H. C. Li, C. H. Yang, S. Y. Lo. – DOI 10.3390/v13030520. – Текст : электронный // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – Article number: 520. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/3/520> (date accessed: 19.03.2025).

113. Liao, X. Calycosin prevents NLRP3-induced gut fibrosis by regulating IL-33/ST2 axis / X. Liao, H. Xie, S. Yu. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e30240. – Текст : электронный // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 9. – Article number: e30240. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11078877/> (date accessed: 19.03.2025).

114. Liberto, M. C. Special Issue «Chronic HCV Infection: Clinical Advances and Eradication Perspectives» / M. C. Liberto, N. Marascio. – DOI 10.3390/jcm11020359. – Текст : электронный // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 2. – Article number: 359. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8781993/> (date accessed: 20.03.2025).

115. Like a Rolling Stone? A Review on Spontaneous Clearance of Hepatitis C

Virus Infection / P. Rzymiski, M. Brzdęk, K. Dobrowolska [et al.]. – DOI 10.3390/v16091386. – Текст : электронный // Viruses. – 2024. – Vol. 16, № 9. – Article number: 1386. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11435954/> (date accessed: 17.03.2025).

116. Lingala, S. Natural History of Hepatitis C / S. Lingala, M. G. Ghany // Gastroenterology clinics of North America. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 717–734.

117. Liver fibrosis stage based on the four factors (FIB-4) score or Forns index in adults with chronic hepatitis C / M. Huttman, T. L. Parigi, M. Zoncapè [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2024. – Vol. 8, № 8. – CD011929.

118. Lymphocyte Landscape after Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Cure: The New Normal / A. Ghosh, S. Romani, S. Kottlil, B. Poonia. – DOI 10.3390/ijms21207473. – Текст : электронный // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, № 20. – Article number: 7473. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7473> (date accessed: 13.03.2025).

119. Lynch, E. N. Outcomes and Follow-Up after Hepatitis C Eradication with Direct-Acting Antivirals / E. N. Lynch, F. P. Russo. – DOI 10.3390/jcm12062195. – Текст : электронный // Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12, № 6. – Article number: 2195. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10056757/> (date accessed: 20.03.2025).

120. Manns, M. P. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure / M. P. Manns, B. Maasoumy // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2022. – Vol. 19, № 8. – P. 533–550.

121. Martinez, M. A. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity / M. A. Martinez, S. Franco. – DOI 10.3390/v13010041. – Текст : электронный // Viruses. – 2020. – Vol. 13, № 1. – Article number: 41. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/1/41> (date accessed: 20.03.2025).

122. Memory-like HCV-specific CD8⁺ T cells retain a molecular scar after cure of chronic HCV infection / N. Hensel, Z. Gu, Sagar [et al.] // Nature immunology. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 229–239.

123. Metabolomics in chronic hepatitis C: Decoding fibrosis grading and

underlying pathways / A. C. Ferrasi, S. V. G. Lima, A. F. Galvani [et al.] // World journal of hepatology. – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. 1237–1249.

124. Molecular Crosstalk between the Hepatitis C Virus and the Extracellular Matrix in Liver Fibrogenesis and Early Carcinogenesis / E. Reungoat, B. Grigorov, F. Zoulim, E. I. Pécheur. – DOI 10.3390/cancers13092270. – Текст : электронный // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 9. – Article number: 2270. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8125929/> (date accessed: 20.03.2025).

125. Muhammad, L. N. Guidelines for repeated measures statistical analysis approaches with basic science research considerations / L. N. Muhammad. – DOI 10.1172/JCI171058. – Текст : электронный // The Journal of clinical investigation. – 2023. – Vol. 133, № 11. – Article number: e171058. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10231988/> (date accessed: 20.03.2025).

126. Nakashima, H. Antitumor Immunity Exerted by Natural Killer and Natural Killer T Cells in the Liver / H. Nakashima, M. Kinoshita. – DOI 10.3390/jcm12030866. – Текст : электронный // Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12, № 3. – Article number: 866. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/866> (date accessed: 20.03.2025).

127. Natural Killer Cells and Cytotoxic T Cells: Complementary Partners against Microorganisms and Cancer / A. Vojdani, S. Koksoy, E. Vojdani [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms12010230. – Текст : электронный // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 1. – Article number: 230. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10818828/> (date accessed: 17.03.2025).

128. Natural Killer Cells in SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Therapeutic Implications / C. Di Vito, F. Calcaterra, N. Coianiz [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.888248. – Текст : электронный // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – Article number: 888248. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.888248/full> (date accessed: 10.03.2025).

129. Natural Killer Cells in Viral Infection: Special Issue Editorial / M. Fang. – DOI 10.3390/v17030391. – Текст : электронный // Viruses. – 2025. – Vol. 17, № 3. –

Article number: 391. – URL: <https://www.mdpi.com/1999-4915/17/3/391> (date accessed: 21.05.2025).

130. New WHO guidance for country validation of viral hepatitis B and C elimination / P. Easterbrook, N. Luhmann, M. Newman [et al.] // *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. – 2021. – Vol. 6, № 10. – P. 778–780.

131. NK cell subsets and dysfunction during viral infection: a new avenue for therapeutics? / J. C. Bjorgen, J. K. Dick, R. Cromarty [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1267774. – Текст : электронный // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Article number: 1267774. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1267774/full> (date accessed: 10.03.2025).

132. NK cells and CD38: Implication for (Immuno)Therapy in Plasma Cell Dyscrasias / R. Zambello, G. Barilà, S. Manni [et al.]. – DOI 10.3390/cells9030768. – Текст : электронный // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – Article number: 768. – URL: <https://doi.org/10.3390/cells9030768> (date accessed: 17.03.2025).

133. NK cells and solid tumors: therapeutic potential and persisting obstacles / L. Tong, C. Jiménez-Cortegana, A. H. M. Tay [et al.]. – DOI 10.1186/s12943-022-01672-z. – Текст : электронный // *Molecular cancer*. – 2022. – Vol. 21, № 1. – Article number: 206. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9623927/> (date accessed: 17.03.2025).

134. NK cells CD56bright and CD56dim subset cytokine loss and exhaustion is associated with impaired survival in myeloma / F. Seymour, J. D. Cavenagh, J. Mathews, J. G. Gribben // *Blood advances*. – 2022. – Vol. 6, № 17. – P. 5152–5159.

135. Novel HCV Genotype 4d Infectious Systems and Assessment of Direct-Acting Antivirals and Antibody Neutralization / L. V. Pham, R. Velazquez-Moctezuma, U. Fahnoe [et al.]. – DOI 10.3390/v14112527. – Текст : электронный // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 11. – Article number: 2527. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9698709/> (date accessed: 20.03.2025).

136. Odenwald, M. A. Viral hepatitis: Past, present, and future / M. A. Odenwald, S. Paul // *World journal of gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28, № 14. –

P. 1405–1429.

137. Park, S. J. Hepatocytes infected with hepatitis C virus change immunological features in the liver microenvironment / S. J. Park, Y. S. Hahn / *Clinical and molecular hepatology*. – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 65–76.

138. Pathogenesis of Liver Fibrosis and Its TCM Therapeutic Perspectives / Y. Nan, H. Su, X. Lian [et al.]. – DOI 10.1155/2022/5325431. – Текст : электронный // *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. – 2022. – Vol. 2022. – Article number: 5325431. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9071861/> (date accessed: 17.03.2025).

139. Peripheral Immune Cells Exhaustion and Functional Impairment in Patients With Chronic Hepatitis B / X. Jin, Z. H. Yan, L. Lu [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2021.759292. – Текст : электронный // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article number: 759292. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.759292/full> (date accessed: 13.03.2025).

140. Peterson, E. E. The Natural Killer-Dendritic Cell Immune Axis in Anti-Cancer Immunity and Immunotherapy / E. E. Peterson, K. C. Barry. – DOI 10.3389/fimmu.2020.621254. – Текст : электронный // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 11. – Article number: 621254. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7886798/> (date accessed: 20.03.2025).

141. Plasticity, heterogeneity, and multifunctionality of hepatic stellate cells in liver pathophysiology / K. Du, J. H. Jun, R. K. Dutta, A. M. Diehl. – DOI 10.1097/HC9.0000000000000411 // *Hepatology communications*. – 2024. – Vol. 8, № 5. – Article number: e0411. – URL: https://journals.lww.com/hepcomm/fulltext/2024/05010/plasticity,_heterogeneity,_and_multifunctionality.5.aspx (date accessed: 10.03.2025).

142. Predicting Liver Fibrosis in the Hepatitis C Population: Concordance Analysis Between Noninvasive Scoring Systems and Percutaneous Liver Biopsy / P. K. Mada, M. E. Malus, D. A. Saldaña Koppel [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.10376. – Текст : электронный // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – Article number: e10376. –

- URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7550034/> (date accessed: 20.03.2025).
143. Proteomics reveals a global phenotypic shift of NK cells in HCV patients treated with direct-acting antivirals / W. Bi., A. Kraft, S. Engelskircher [et al.]. – DOI 10.1002/eji.202250291. – Текст : электронный // European journal of immunology. – 2023. – Vol. 53, № 11. – Article number: e2250291. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.202250291> (date accessed: 20.03.2025).
144. Regions of hepatitis C virus E2 required for membrane association / A. Kumar, T. C. Rohe, E. J. Elrod [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-023-36183-y. – Текст : электронный // Nature communications. – 2023. – Vol. 14, № 1. – Article number: 433. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36183-y> (date accessed: 13.03.2025).
145. Regression in hepatic fibrosis in elderly Chinese patients with hepatitis C receiving direct-acting antiviral treatment / B. Niu, W. Zang, H. Zhou [et al.]. – DOI 10.1186/s12876-023-02732-4. – Текст : электронный // BMC gastroenterology. – 2023. – Vol. 23, № 1. – Article number: 102. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10069046/> (date accessed: 20.03.2025).
146. Revolutionizing hepatitis C treatment: next-gen direct-acting antivirals / K. Dobrowolska, M. Brzdęk, P. Rzymiski [et al.] // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2024. – Vol. 25, № 7. – P. 833–852.
147. Risk factors for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review / H. Z. Farooq, M. James, J. Abbott [et al.] // World journal of gastrointestinal oncology. – 2024. – Vol. 16, № 4. – P. 1596–1612.
148. Rockey, D. C. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside / D. C. Rockey, S. L. Friedman // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 160, № 5. – P. 1502.e1–1520.e1.
149. Runx2 activates hepatic stellate cells to promote liver fibrosis via transcriptionally regulating Itgav expression / L. Zhong, J. Zhao, L. Huang [et al.] – DOI 10.1002/ctm2.1316. – Текст : электронный // Clinical and translational medicine. – 2023. – Vol. 13, № 7. – Article number: e1316. – URL: <https://doi.org/10.1002/ctm2.1316> (date accessed: 17.03.2025).

150. Sallam, M. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review / M. Sallam, R. Khalil. – DOI 10.3390/microorganisms12061035. – Текст : электронный // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 6. – Article number: 1035. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11205832/> (date accessed: 17.03.2025).

151. Saraceni, C. A review of hepatitis B virus and hepatitis C virus immunopathogenesis / C. Saraceni, J. Birk // Journal of clinical and translational hepatology. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 409–418.

152. SASLT guidelines: Update in treatment of hepatitis C virus infection, 2024 / A. S. Alghamdi, H. Alghamdi, H. A. Alserehi [et al.] // Saudi journal of gastroenterology. – 2024. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. S1–S42.

153. Sirinawasatien, A. Sustained virological response in chronic hepatitis C patients by direct-acting antiviral treatment significantly reduces liver stiffness over 24 weeks posttreatment / A. Sirinawasatien, P. Supawan. – DOI 10.1097/MD.00000000000038096. – Текст : электронный // Medicine. – 2024. – Vol. 103, № 19. – Article number: e38096. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11081621/> (date accessed: 17.03.2025).

154. Stasi, C. Liver Stiffness Evaluation in Chronic Hepatitis C Patients with Cirrhosis before and after Direct-Acting Antivirals / C. Stasi, S. Brilli. – DOI 10.3390/microorganisms12071418. – Текст : электронный // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 7. – Article number: 1418. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11279336/> (date accessed: 17.03.2025).

155. Study of Dickkopf-1 (DKK-1) in patients with chronic viral hepatitis C-related liver cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma / M. K. Eldeeb, G. M. Magour, R. N. Bedair [et al.] // Clinical and experimental hepatology. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 85–91.

156. Sung, P. S. Immunological Mechanisms for Hepatocellular Carcinoma Risk after Direct-Acting Antiviral Treatment of Hepatitis C Virus Infection / P. S. Sung, E.-C. Shin. – DOI 10.3390/jcm10020221. – Текст : электронный // Journal of clinical medicine. – 2021. – Vol. 10, № 2. – Article number: 221. – URL:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7827927/> (date accessed: 17.03.2025).

157. Taha, G. Hepatitis C Elimination: Opportunities and Challenges in 2023 / G. Taha, L. Ezra, N. Abu-Freha. – DOI 10.3390/v15071413. – ИТекст : электронный // Viruses. – 2023. – Vol. 5, № 7. – Article number: 1413. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10386528/> (date accessed: 17.03.2025).

158. The Epidemiology of Chronic Hepatitis C: Where We Are Now / C. Stasi, C. Milli, F. Voller, C. Silvestri // Livers. – 2024. – Vol. 4, № 2. – P. 172–181.

159. The Influence of Metabolic Factors in Patients with Chronic Viral Hepatitis C Who Received Oral Antiviral Treatment / O. I. Gavril, R. S. Gavril, F. Mitu [et al.]. – DOI 10.3390/metabo13040571. – Текст : электронный // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 4. – Article number: 571. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/4/571> (date accessed: 13.03.2025).

160. The Inside-Out of End-Stage Liver Disease: Hepatocytes are the Keystone / N. Haep, R. M. Florentino, J. E. Squires [et al.] // Seminars in liver disease. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 213–224.

161. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies / P. Farci, A. Shimoda, A. Coiana [et al.] // Science. – 2000. – Vol. 288, № 5464. – P. 339–344.

162. The role of CD56bright NK cells in neurodegenerative disorders / C. Rodriguez-Mogeda, C. M. J. van Ansenwoude, L. van der Molen [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-024-03040-8. – Текст : электронный // Journal of neuroinflammation. – 2024. – Vol. 21, № 1. – Article number: 48. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10865604/> (date accessed: 17.03.2025).

163. The role of natural killer cells in liver inflammation / A. J. Highton, I. S. Schuster, M. A. Degli-Esposti, M. Altfeld // Seminars in immunopathology. – 2021. – Vol. 43, № 4. – P. 519–533.

164. The role of natural killer T cells in liver transplantation / W. Zhao, M. Li, S. Song [et al.]. – DOI 10.3389/fcell.2023.1274361. – Текст : электронный // Frontiers in cell and developmental biology. – 2024. – Vol. 11. – Article number: 1274361. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1274361> (date accessed: 17.03.2025).

165. Thimme, R. T cell immunity to hepatitis C virus: lessons for a prophylactic vaccine / R. Thimme // *Journal of hepatology*. – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. 220–229.
166. Tomer, S. A juggernaut of innate & adaptive immune cells in chronic hepatitis C / S. Tomer, S. K. Arora // *Indian journal of medical research*. – 2020. – Vol. 151, № 4. – P. 279–286.
167. Tonnerre, P. Infection chronique par le virus de l'hépatite C - Les lymphocytes T épuisés persistent et signent après le traitement [Hepatitis C virus chronic infection: Exhausted T cells remain dysfunctional after cure] / P. Tonnerre // *Medecine sciences : M/S*. – 2022. – Vol. 38, № 8-9. – P. 640–642.
168. Tsukanov V. V. Association of Blood NK Cell Phenotype with the Severity of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis C with Genotype 1 or 3 / V. V. Tsukanov, A. A. Savchenko, M. A. Cherepnin, E. V. Kasparov, E. P. Tikhonova, A. V. Vasyutin, J. L. Tonkikh, A. A. Anisimova, V. D. Belenyuk, A. G. Borisov // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14 (5). – P. 472.
169. Unmet needs in the post-direct-acting antivirals era: The risk and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication / C. F. Huang, M. H. Awad, M. Gal-Tanamy, M. L. Yu // *Clinical and molecular hepatology*. – 2024. – Vol. 30, № 3. – P. 326–344.
170. Unraveling the dynamic mechanisms of natural killer cells in viral infections: insights and implications / A. Letafati, O. S. Ardekani, M. Naderisemiromi [et al.]. – DOI 10.1186/s12985-024-02287-0. – Текст : электронный // *Virology journal*. – 2024. – Vol. 21, № 1. – Article number: 18. – URL: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-024-02287-0> (date accessed: 19.03.2025).
171. Viral hepatitis update: Progress and perspectives / M. B. Pisano, C. G. Giadans, D. M. Flichman [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 26. – P. 4018–4044.
172. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals / P. Torre, A. Aglitti, M. Masarone, M. Persico // *World journal of gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 28. – P. 4603–4638.

173. Wang, X. Implications of NKG2A in immunity and immune-mediated diseases / X. Wang, H. Xiong, Z. Ning. – DOI 10.3389/fimmu.2022.960852. – Текст : электронный // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – Article number: 960852. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9399941/> (date accessed: 17.03.2025).
174. Wu, H. T. Regulation of CD38 on Multiple Myeloma and NK Cells by Monoclonal Antibodies / H. T. Wu, X. Z. Zhao // International journal of biological sciences. – 2022. – Vol. 18, № 5. – P. 1974–1988.
175. Yang Zhou, J. Innate immunity and early liver inflammation / J. Yang Zhou. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1175147. – Текст : электронный // Frontiers in immunology. – 2023. – Vol. 14. – Article number: 1175147. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1175147> (date accessed: 17.03.2025).
176. Zarębska-Michaluk, D. Genotype 3-hepatitis C virus' last line of defense / D. Zarębska-Michaluk // World journal of gastroenterology. – 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1006–1021.
177. Zhou, J. Tissue-resident NK cells and other innate lymphoid cells / J. Zhou, Z. Tian, H. Peng // Advances in immunology. – 2020. – Vol. 145. – P. 37–53.
178. Zimmer, J. CD56^{dim}CD16^{dim} Natural Killer (NK) Cells: The Forgotten Population / J. Zimmer. – DOI 10.1097/HS9.0000000000000348. – Текст : электронный // HemaSphere. – 2020. – Vol. 4, № 2. – Article number: e348. – URL: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000348> (date accessed: 17.03.2025).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.	С. 36
2.	Рисунок 2.2 – Подготовка крови для исследования	С. 41
3.	Рисунок 3.1 – Распределение больных ХВГС в зависимости от генотипа HCV.....	С. 45
4.	Рисунок 3.2 – Частота различных степеней фиброза печени у больных ХВГС.....	С. 46
5.	Рисунок 3.3 – Частота клинических синдромов у пациентов с ХВГС	С. 49
6.	Рисунок 3.4 – Частота клинических синдромов у больных с ХВГС в зависимости от генотипа HCV.....	С. 49
7.	Рисунок 3.5 – Частота клинических синдромов у больных с ХВГС в зависимости от степени ФП.....	С. 50
8.	Рисунок 3.6 – Распределение уровней активности АЛТ у пациентов с ХВГС при разных степенях ФП.....	С. 53
9.	Рисунок 3.7 – Индексы FIB-4, APRI, АЛТ/АСТ при различных стадиях ФП у пациентов с ХВГС до лечения.....	С. 54
10.	Рисунок 3.8 – Диаграммы рассеяния и линии регрессии, показывающие положительную связь между показателями эластичности печени (кПа) и индексами ФП.....	С. 55
11.	Рисунок 3.9 – Диаграмма рассеяния и линия регрессии, показывающая слабую положительную связь между активностью АЛТ (ед/л) и уровнем вирусной нагрузки (МЕ/мл).....	С. 59
12.	Рисунок 3.10 – Сочетание вирусной нагрузки (ВН) и активности АЛТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП...	С. 61
13.	Рисунок 3.11 – Динамика активности АЛТ до и после лечения у пациентов с ХВГС.....	С. 65
14.	Рисунок 3.12 – Динамика показателей жесткости печени (Кпа) до и после лечения у пациентов с ХВГС.....	С. 65
15.	Рисунок 3.13 – Изменение степени ФП у пациентов с ХВГС после	

лечения ПППД.	С. 66
16. Рисунок 4.1 – Количество НК-клеток (относительное и абсолютное) у больных ХВГС до и после терапии ПППД (Ме (Q1–Q3))	С. 71
17. Рисунок 4.2 – Процент НК-клеток с высокой и низкой экспрессией CD56 у пациентов с ХВГС до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3))	С. 72
18. Рисунок 4.3 – Доля CD16 ⁺ НК-клеток у пациентов с ХВГС до и после лечения (Ме (Q1–Q3))	С. 73
19. Рисунок 4.4 – Доля CD8 ⁺ НК-клеток у больных ХВГС до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3))	С. 76
20. Рисунок 4.5 – Доля CD62L- НК-клеток в зависимости от экспрессии CD57 у больных ХВГС до и после лечения (Ме (Q1–Q3))	С. 82
21. Рисунок 4.6 – Количество НК-клеток у больных ХВГС с различной степенью фиброза печени до лечения (Ме (Q1–Q3))	С. 85
22. Таблица 2.1 – Характеристика моноклональных антител.	С. 40
23. Таблица 3.1 – Общая характеристика пациентов с ХВГС.	С. 44
24. Таблица 3.2 – Показатели эластичности печени (кПа) у пациентов с ХВГС до терапии ПППД.	С. 46
25. Таблица 3.3 – Характеристика больных ХВГС в зависимости от степени фиброза.	С. 47
26. Таблица 3.4 – Распределение стадий фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами HCV.	С. 48
27. Таблица 3.5 – Активность АЛТ и АСТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от генотипа (Ме (Q1 – Q3))	С. 51
28. Таблица 3.6 – Уровни активности АЛТ у больных ХВГС до лечения ПППД в зависимости от генотипа HCV (абс., %).	С. 51
29. Таблица 3.7 – Уровень активности АЛТ и АСТ у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени ФП (Ме (Q1–Q3))	С. 52
30. Таблица 3.8 – Индексы APRI, FIB-4, АЛТ/АСТ у пациентов с	

	ХВГС до лечения ПППД в зависимости от генотипа HCV.....	С. 56
31.	Таблица 3.9 – Концентрация общего билирубина и абсолютное количество тромбоцитов у пациентов с ХВГС в зависимости от степени фиброза печени до лечения ПППД (Ме (Q1–Q3))......	С. 57
32.	Таблица 3.10 – Уровень вирусной нагрузки при разных генотипах HCV (Ме (Q1–Q3)).....	С. 58
33.	Таблица 3.11 – Взаимосвязь между показателями вирусной нагрузки и уровнем АЛТ у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами.	С. 59
34.	Таблица 3.12 – Вирусная нагрузка (МЕ/мл) у больных ХВГС до лечения в зависимости от степени фиброза печени по METAVIR (Ме (Q1–Q3)).....	С. 60
35.	Таблица 3.13 – Показатели лейкоцитарной формулы у больных ХВГС при различных степенях фиброза печени (Ме (Q1–Q3)).....	С. 62
36.	Таблица 3.14 – Характеристика больных ХВГС в зависимости от изменения степени ФП после лечения ПППД.....	С. 67
37.	Таблица 4.1 – Состав НК-клеток на основании экспрессии маркеров CD56 и CD16 у больных с ХВГС до и после лечения ПППД в зависимости от генотипа HCV (Ме (Q1–Q3)).....	С. 74
38.	Таблица 4.2 – Доля НК-клеток экспрессирующих CD56, CD16 и CD8 у больных ХВГС до и после лечения (Ме (Q1–Q3)).....	С. 77
39.	Таблица 4.3 – Доля НК-клеток экспрессирующих CD16, CD56 и CD57 у больных ХВГС до и после лечения (Ме (Q1–Q3))......	С. 80
40.	Таблица 4.4 – Доля НК-клеток экспрессирующих CD38 и CD73 у больных ХВГС до и после лечения (Ме (Q1–Q3))......	С. 83
41.	Таблица 4.5 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD16, CD56 и CD94 до лечения в зависимости от степени фиброза (Ме (Q1–Q3)).....	С. 86
42.	Таблица 4.6 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD16, CD56 и CD94 после лечения ПППД в зависимости от исходной степени фиброза (Ме (Q1–Q3)).....	С. 89

43. Таблица 4.7 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD8, CD16 и CD56 до лечения в зависимости степени фиброза (Ме (Q1–Q3)). С. 92
44. Таблица 4.8 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD8, CD16 и CD56 после лечения в зависимости от исходной степени фиброза (Ме (Q1–Q3)) С. 94
45. Таблица 4.9 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD57 и CD62L до лечения в зависимости от степени фиброза (Ме (Q1–Q3)). С. 97
46. Таблица 4.10 – Субпопуляционный состав НК-клеток, экспрессирующих CD57 и CD62L после лечения в зависимости от исходной степени фиброза (Ме (Q1–Q3)). С. 101
47. Таблица 4.11 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией маркера CD94 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени (Ме (Q1–Q3)). С. 107
48. Таблица 4.12 – Содержание НК-клеток, экспрессирующих рецепторы CD57 и CD62L, у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени (Ме (Q1–Q3)). С. 111
49. Таблица 4.13 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией рецептора CD8 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3)) С. 119
50. Таблица 4.14 – Субпопуляционный состав НК-клеток с экспрессией рецептора CD38 у больных ХВГС в зависимости от изменений степени фиброза печени до и после лечения ПППД (Ме (Q1–Q3)). С. 123