

Таблица 7 — Вероятность летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных в стадии С (по классификации CDC) с диагностированным туберкулезом на фоне АРТ

CD4-лимфоциты		До 50 клеток в мкл		От 51 до 200 клеток в мкл		От 201 и более клеток в мкл	
Уровень гемоглобина		Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л	Менее 110 г/л	Более 110 г/л
Мужчины	3 месяца	0,883	0,498	0,629	0,274	0,382	0,144
	6 месяцев	0,956	0,632	0,778	0,384	0,517	0,209
	9 месяцев	0,977	0,703	0,839	0,444	0,587	0,247
	12 месяцев	0,984	0,736	0,865	0,475	0,619	0,268
Женщины	3 месяца	0,546	0,233	0,317	0,116	0,169	0,058
	6 месяцев	0,697	0,319	0,439	0,169	0,244	0,086
	9 месяцев	0,765	0,372	0,504	0,202	0,288	0,104
	12 месяцев	0,796	0,399	0,536	0,219	0,311	0,113

Заключение

Определена вероятность летального исхода в течение 12 месяцев у 331 ВИЧ-инфицированного пациента, принимающего антиретровирусную терапию. Проведен анализ десяти факторов риска летального исхода. С помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса выбраны пять параметров, влияние которых на риск летального исхода доказано: пол, стадия заболевания, уровень CD4 клеток, уровень гемоглобина, наличие диагностированного туберкулеза. Модель оценена по критерию χ^2 максимального правдоподобия как достоверная ($\chi^2 = 90,62$, $p < 0,00001$). Согласно разработанной модели, были определены вероятности смерти через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала антиретровирусной терапии. Данные представлены в виде таблицы для удобства пользования. Прогнозирование вероятности летального исхода ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии, необходимо для повышения эффективности профилактических мероприятий; планирования затрат на медицинское обслуживание, мониторинга и прогнозирования развития эпидемии ВИЧ/СПИД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция клиника, диагностика, лечение / В. В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
2. Еремин, В. Ф. Антиретровирусная терапия: прошлое, настоящее, успехи и проблемы / В. Ф. Еремин, И. А. Карпов // Рецепт. — 2001. — № 4 (18). — С. 66–80.

3. Bartlett, J. Medical Management of HIV infection 2005–2006 / J. Bartlett, J. Gallant. — Johns Hopkins University School of Medicine, 2006. — 455 p.

4. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies / M. Egger [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 119–129.

5. Prognostic importance of initial response in HIV-1-infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies / G. Chene [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 679–686.

6. Plasma viral load and CD4-lymphocytes as prognostic markers of HIV-1-infection / J. W. Mellors [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 1997. — Vol. 126. — P. 946–954.

7. Risk factors for high mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi / R. Zachariah [et al.] // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 18. — P. 2350–2360.

8. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies / The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration // AIDS. — 2007. — Vol. 21, № 8. — P. 1185–1197.

9. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy / S. Grabar [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 2000. — Vol. 133. — P. 401–410.

10. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons / F. W. Wit [et al.] // Journal of Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 179. — P. 796–798.

11. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis / M. T. May [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 451–458.

12. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence / J. Grabowski [et al.] // Addictive Behaviors. — 2004. — Vol. 29. — P. 1439–1464.

13. Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study / J. F. Etard // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 8. — P. 1181–1189.

14. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa / DART Virology group and Trial Team // AIDS. — 2006. — Vol. 20. — P. 1391–1399.

Поступила 16.03.2009

УДК 612.017:616.36–002

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

Гомельский государственный медицинский университет

Генотипы вируса гепатита С (HCV) и вирусной нагрузки HCV были исследованы у 54 больных хроническим гепатитом С (ХГС); параметры клеточного иммунитета (уровни CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+, CD3-/CD19+, CD3+/HLA-DR+ клеток, отношение CD4/CD8) изучены у 20 пациентов. Не было выявлено

различий в уровнях вирусной нагрузки HCV в зависимости от генотипа вируса. Вирусная нагрузка снижается при лечении альфа-интерфероном и ронколейкином. Шанс ответа на интерферонотерапию у больных с генотипом 1 HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 3. Имелась тенденция к повышению CD3+/CD8+ и CD3+/HLA-DR+ клеток и снижению CD3-/CD19+ и отношения CD4/CD8. Не выявлено различий в параметрах клеточного иммунитета в зависимости от пола и возраста больных, вирусной нагрузки HCV и генотипа вируса ($p > 0,10$).

Ключевые слова: вирус гепатита С, генотип, вирусная нагрузка, клеточный иммунитет, хронический гепатит С.

THE CORRELATION BETWEEN CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH DIFFERENT GENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) AND HCV VIRAL LOAD

V. M. Mitsura, E. V. Voropaev, O. Yu. Baranov, A. N. Kondrachuk

Gomel State Medical University

We studied the genotypes of hepatitis C virus (HCV) and viral load HCV in 54 of patients with chronic hepatitis C, and the levels of CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+, CD3-/CD19+, CD3+/HLA-DR+, CD4/CD8 ratio in 20 patients. There was no difference in HCV viral load in persons with genotype 1 vs. non-1 ($p = 0,093$). Interferon therapy as well as recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) therapy declines viral load. The chance of response to interferon therapy is 3.75 fold higher in patients with genotype 3 HCV vs. those with genotype 1. There was a trend to increase of CD3+/CD8+ and CD3+/HLA-DR+ cells and decrease of CD3-/CD19+ cells and CD4/CD8 ratio. We found no significant differences in cellular immunity parameters in patients depending on their sex and age. Also there was no correlation between HCV viral load, HCV genotype and cellular immunity parameters ($p > 0,10$).

Key words: hepatitis C virus (HCV), genotype, viral load, cellular immunity, chronic hepatitis C.

Введение

Проблема гепатита С — вирусной инфекции (HCV-инфекции) стала, особенно в последние годы, одной из самых актуальных в современной медицине. Основной процент всех хронических поражений печени приходится на HCV-инфекцию, т. к. более чем у 50–75 % инфицированных HCV людей, в конечном итоге, возникает хронический гепатит С (ХГС) [1]. В Республике Беларусь проживает около 100 тыс. инфицированных лиц, у большинства из которых обнаруживается ХГС [2].

Согласно принятой в настоящее время номенклатуре, выделяют по крайней мере 6 больших групп (генотипов), внутри генотипов выделяют подтипы (описано более 100) [1]. Генотипы HCV были пронумерованы от 1 до 6 в порядке их открытия. В Беларуси преобладают 1 и 3 генотипы HCV. Считается, что больные, инфицированные генотипом HCV 1b, имеют более тяжелое течение инфекции и хуже отвечают на лечение препаратами альфа-интерферона [3]. Заражение в результате гемотрансфузий чаще происходит генотипом 1b, а генотип 3a чаще выявляется у лиц, заразившихся в результате внутривенных введений психоактивных веществ [1]. Кроме того, при ХГС, обусловленном HCV генотипа 1b, зачастую концентрация РНК HCV в крови больных выше, что также способствует неэффективности интерферонотерапии [4]. Снижение вирусной нагрузки в 100 раз и более после 12 недель терапии интерфероном (ИФН) считается хорошим прогностическим признаком ответа на лечение [5].

В последние годы доказана возможность репликации HCV не только в гепатоцитах, но и в периферических мононуклеарных клетках крови, в нейтрофилах, эритроцитах, тромбоцитах, в клетках костного мозга, селезенки и лимфатических узлов [4]. Частота выявления РНК HCV в лимфоцитах периферической крови у больных ХГС составляет 64 % [6]. По данным ряда исследователей, репликация вируса возрастает по мере прогрессирования болезни [7] и более высокий уровень вирусемии коррелирует с более серьезным повреждением печени [8].

Для определения инфицированности, а также контроля эффективности лечения необходимо использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с качественным и количественным учетом.

Наибольшее значение в защите организма хозяина имеет клеточный вирусспецифический иммунный ответ [9]. В патогенезе хронического гепатита С (ХГС) большое значение имеет состояние иммунной системы, в частности, ее Т-клеточного звена [10]. Т-лимфоциты (CD3+ клетки), Т-хелперы (CD4+ клетки) и цитотоксические лимфоциты (CD8+) играют существенную роль в регуляции иммунного ответа. Большое значение имеет не только количественное содержание CD4+ и CD8+ клеток, но и их соотношение (CD4/CD8), так называемый иммунорегуляторный индекс [9, 11]. Для выбора правильного курса терапии, а также контроля ее эффективности необходимо исследовать иммунный статус организма [10, 11].

Данные о роли генотипа вируса, вирусной нагрузки и изменений параметров клеточного иммунитета в патогенезе инфекции противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования по комплексному анализу обоих компонентов иммунного распознавания: вируса (структурных и неструктурных белков) и иммунной системы хозяина (антител к HCV, Т-клеток, цитокинов). Эти знания необходимы для разработки эффективных средств профилактики и специфических препаратов для лечения гепатита С, что позволит контролировать это широко распространенное тяжелое заболевание человека.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости различных генотипов HCV у больных ХГС, их взаимосвязь с уровнем вирусной нагрузки, оценить изменения уровней вирусной нагрузки и роль генотипа HCV при терапии альфа-интерфероном и ронколейкином, а также изучить взаимосвязь параметров клеточного иммунитета с генотипом вируса гепатита С и вирусной нагрузкой.

Материал и метод

Обследовано 54 больных ХГС, находившихся на лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице. Среди обследованных — 31 мужчина (57,4%) и 23 женщины (42,6%). Возраст больных колебался от 10 до 75 лет, средний возраст $34,8 \pm 2,1$ года. У 10 больных ХГС был в стадии цирроза печени. Генотип HCV определялся методом ПЦР с помощью тест-систем фирмы «Амплиценс». Сыворотки крови этих больных исследовались методом Real-Time ПЦР на наличие РНК HCV с использованием тест-систем фирмы «Амплиценс HCV-МОНИТОР-FRT».

У 20 больных проводилось иммунологическое обследование, которое включало определение процентного отношения различных субпопуляций лимфоцитов с помощью проточного цитофлуориметра FacScan (Becton Dickinson, США). Определялись относительные значения иммунных клеток и соотношение CD4/CD8, так называемый иммунорегуляторный индекс (таблица 1).

Таблица 1 — Исследованные параметры клеточного иммунитета

Субпопуляции лимфоцитов	Названия клеток	Норма (фенотип здорового донора)
CD3+/CD4+	Т-лимфоциты-хелперы	45 ± 10 %
CD3+/CD8+	Цитотоксические Т-лимфоциты	27 ± 8 %
CD3-/CD16+	Естественные киллеры (НК-клетки)	13 ± 5 %
CD3-/CD19+	В-лимфоциты	12 ± 5 %
CD3+/HLA-DR+	Т-клетки активированные	3 ± 3 %
CD4/CD8	Имунорегуляторный индекс	1,5–2,6

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы «Statistica» v.6.0. При оценке нормальности распределения значений вирусной нагрузки по критерию Колмогорова-Смирнова получены значения $K-S d = 0,308$, $p < 0,01$. Таким образом, данные не соответствуют нормальному распределению, поэтому использовались непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, критерий Вилкоксона для сравнения в зависимых группах, точный критерий Фишера для сравнения частот в квадратах 2×2 , ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Проанализирована встречаемость различных генотипов HCV у 54 больных ХГС, из них генотип 1 выявлен у 39 (72,2%), 3 — у 13 (24,1%), 2 — у 1 (1,9%), два генотипа 1+3 — у 1 (1,9%). Среди 39 лиц с генотипом 1 мужчин и женщин было почти поровну: 20 и 19 больных соответственно (51,3 и 48,7%). Среди 13 больных с генотипом 3 преобладали мужчины — 9 чел. (69,2%). При сравнении частот с помощью точного критерия Фишера не выявлено значимых различий по полу в зависимости от генотипа HCV ($p = 0,21$).

Известно, что до начала 1990-х гг. наиболее часто инфицирование происходило генотипом 1 HCV, поэтому можно предположить, что среди лиц с 1 генотипом будут преобладать пациенты более старшего возраста. Нами сравнивался возраст больных ХГС в зависимости от генотипа: 1 (40 чел.) или не 1 (14 чел.) с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Медиана возраста у лиц с 1 генотипом HCV составила 31 год, а у лиц с генотипами 2 и 3 — 39 лет. Значимых различий не выявлено ($p = 0,333$). В настоящее время генотип 1 распространяется и у молодых лиц.

Далее оценивалось количество РНК HCV у 54 больных ХГС. Значения вирусной нагрузки колебались от 8192 МЕ/мл до 52 172 889 МЕ/мл (медиана 263104 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 413 736 МЕ/мл). У 12 человек уровень вирусной нагрузки был менее 100 000 МЕ/мл (22,2%), у 20 — в пределах 100 000–500 000 МЕ/мл (37,0%), у 22 — более 500 000 МЕ/мл (40,7%). У 17 человек (31,5%) вирусная нагрузка была выше 1 000 000 МЕ/мл. Среди лиц с высокой вирусной нагрузкой было 13 мужчин и 4 женщины в возрасте от 24 до 56 лет; 11 лиц с генотипом 1, 1 — с генотипом 2 и 5 — с генотипом 3а.

Проанализированы значения вирусной нагрузки в зависимости от генотипа HCV с помощью критерия Манна-Уитни. У лиц с 1 генотипом медиана вирусной нагрузки составила 213 206 МЕ/мл, у лиц со 2 и 3 генотипами — 729 280 МЕ/мл. Статистически значимых различий уровней вирусной нагрузки в зависимости от генотипа HCV не выявлено ($p = 0,093$).

Определялась вирусная нагрузка РНК HCV в лимфоцитах периферической крови. Проведено 4 исследования, вирусная нагрузка РНК HCV в лимфоцитах периферической крови сравнивалась с вирусной нагрузкой в сыворотке крови. Результаты приведены в таблице 2.

Установлено, что при низких значениях вирусной нагрузки (120 683,9 и 144 678,9 МЕ/мл) выявить РНК HCV в ЛПК не удастся, при больших значениях ВН в сыворотке крови выявляется РНК

HCV в ЛПК, но в более низких концентрациях. Проведен линейный регрессионный анализ между ВН РНК HCV в ЛПК и СК. Выявлено, что зависимость ВН HCV в ЛПК от ВН РНК HCV в сыворотке крови описывается уравнением:

$\text{ВН РНК HCV в СК} = 8,4786 \times (\text{ВН РНК HCV в ЛПК}) + 145149.$

Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,9957$. Таким образом, положительные значения определения ВН РНК HCV в ЛПК следует ожидать в случае, если ВН РНК HCV превышает порог, примерно равный 145 149 МЕ/мл.

Оценивалось количество РНК HCV у 51 больного ХГС до назначения специфического лечения. Значения вирусной нагрузки колебались от 759 МЕ/мл до 30 948 625 МЕ/мл. Медиана вирусной нагрузки составила 252 926 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 053 088,0 МЕ/мл.

Таблица 2 — Результаты сравнения вирусной нагрузки (ВН) РНК HCV в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) и сыворотке крови (СК)

Пациент, пол, возраст	Генотип HCV	ВН в СК, МЕ/мл	ВН в ЛПК, МЕ/мл
Х., жен., 60 лет	1	120 683,9	0,0
К., жен., 31 год	1	144 678,9	0,0
П., жен., 32 года	1	172 048,3	220,8
Ч., муж., 56 лет	3	762 268,1	72 794,6

В процессе терапии обследовались 38 пациентов, которые получали терапию интерфероном и 13 — лечение рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкин).

До начала лечения интерфероном уровни вирусной нагрузки составляли от 10813 МЕ/мл до 30948625 МЕ/мл, медиана — 252926 МЕ/мл. В процессе лечения уровни РНК HCV были ниже: от неопределяемого уровня до 7026118 МЕ/мл, медиана — 9386 МЕ/мл (по критерию Манна-Уитни $p = 0,004$). Мы сравнили вирусную нагрузку в динамике у одних и тех же 26 пациентов через 1–3 месяца от начала терапии. У 14 из них (53,8 %) значения РНК HCV в ПЦР снижались более чем в 100 раз или были ниже порога чувствительности, у 4 (15,4 %) уровни РНК HCV снижались, но в последующем вновь повышались, у 8 (30,8 %) — снижения уровней РНК HCV не происходило, что свидетельствовало о неэффективности терапии. С помощью критерия Вилкоксона выявлено статистически значимое снижение уровней РНК HCV через 1–3 месяца интерферонотерапии ($p = 0,009$).

Из 26 пациентов 14 (53,8 %) ответили на терапию (снижение ВН более чем в 100 раз либо до неопределяемого уровня). У 18 пациентов был 1 генотип HCV, у 8 пациентов — 3 генотип. Из 18 пациентов с генотипом 1 ответ на терапию был у 8, неответ — у 10. У 6 из 8 пациентов с генотипом 3 зарегистрирован ответ на лечение. Для прогнозирования веро-

ятности ответа на терапию в зависимости от генотипа HCV нами использовано отношение шансов (ОШ). Шанс ответа у больных с 1 генотипом равен 0,8; шанс ответа у больных с 3 генотипом равен 3. $\text{ОШ} = 3/0,8 = 3,75$ (95 % доверительный интервал 0,59–23,87). Таким образом, шанс ответа у больных с 3 генотипом HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 1.

Нами определялись уровни вирусной нагрузки у 13 больных ХГС, получавших ронколейкин. До начала терапии медиана вирусной нагрузки у них составила 871598 МЕ/мл, после курса лечения — 125649 МЕ/мл. Всего из 13 больных после курса у 3 человек вирусная нагрузка осталась такой же или повысилась (23,1 %), у 10 — титры РНК HCV снижались (76,9 %), причем у 2 из них стали ниже порога чувствительности ПЦР (отрицательные результаты, 15,4 %). С помощью критерия Вилкоксона установлено, что в динамике терапии у одних и тех же лиц происходит снижение вирусной нагрузки ($p = 0,027$). Учитывая, что лечение ронколейкином значительно дешевле, чем лечение интерфероном и не имеет столь выраженных побочных реакций, можно считать его применимым для лечения больных ХГС.

Проанализированы параметры клеточного иммунитета у 20 больных ХГС. Оценивалось количество сниженных, нормальных и повышенных абсолютных значений показателей иммунограммы. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Количество сниженных, нормальных и повышенных значений показателей иммунограммы у больных ХГС

Показатель	Ниже нормы, абс. (%)	Норма, абс. (%)	Выше нормы, абс. (%)
CD3+/CD4+	4 (20 %)	14 (70 %)	2 (10 %)
CD3+/CD8+	0 (0 %)	15 (75 %)	5 (25 %)
CD3-/CD16+	4 (20 %)	14 (70 %)	2 (10 %)
CD3-/CD19+	17 (85 %)	3 (15 %)	0 (0 %)
CD3+/HLA-DR+	0 (0 %)	13 (65 %)	7 (35 %)
CD4/CD8	11 (55 %)	7 (35 %)	2 (10 %)

У больных ХГС выявляется тенденция к повышенному содержанию цитотоксических лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов, снижению уровня В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса.

Сравнивались параметры клеточного иммунитета и вирусной нагрузки РНК HCV в зависимости от пола больных ХГС: у 12 мужчин и 8 женщин. Статистически достоверных различий в параметрах клеточного иммунитета и

вирусной нагрузки в зависимости от пола с использованием теста Манна-Уитни не выявлено ($p > 0,20$).

Далее нами сравнивались те же параметры иммунитета в зависимости от возраста больных. Для этого больные были разделены на две группы по возрасту: до 30 лет включительно и старше 30 лет. Результаты представлены в таблице 4. Для исследованных значений приведены медианы и интерквартильный размах (ИКР).

Таблица 4 — Параметры клеточного иммунитета в зависимости от возраста больных ХГС

Показатель	Возраст больных		p
	до 34 лет (n = 10)	35 лет и старше (n = 10)	
CD3+/CD4+, Ме (ИКР)	47,0 (9,0)	39,0 (17,5)	0,151
CD3+/CD8+, Ме (ИКР)	27,0 (8,0)	27,3 (12,0)	0,850
CD3-/CD16+, Ме (ИКР)	12,5 (9,8)	14,0 (4,0)	0,273
CD3-/CD19+, Ме (ИКР)	3,7 (3,5)	4,0 (3,5)	0,734
CD3+/HLA-DR+, Ме (ИКР)	3,6 (3,2)	5,8 (4,7)	0,385
CD4/CD8, Ме (ИКР)	1,5 (0,7)	1,3 (0,9)	0,364
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, Ме (ИКР)	2374855,5 (4693400)	1370539 (1489890)	0,545

При сравнении параметров клеточного иммунитета в зависимости от возраста больных ХГС (до 34 лет и 35 лет и старше) выявлена тенденция к более высоким значениям относительного содержания Т-хелперов у лиц более молодого возраста ($p = 0,15$), остальные параметры не имели значимых различий ($p > 0,25$).

Для обнаружения связи между возрастом больных и количеством иммунных клеток проведен корреляционный анализ по Спирмену. Значимых различий не выявлено ($p > 0,2$).

Затем проводился корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между параметрами клеточного иммунитета и вирусной нагрузкой (таблица 5).

Таблица 5 — Корреляционная взаимосвязь между параметрами клеточного иммунитета и вирусной нагрузкой

Показатели	Коэффициент корреляции rs	p
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/CD4+, %	0,229	0,331
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/CD8+, %	-0,102	0,667
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3-/CD16+, %	-0,342	0,140
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3-/CD19+, %	0,130	0,584
Кол. РНК, МЕ/мл — CD3+/HLA-DR+, %	-0,054	0,820
Кол. РНК, МЕ/мл — CD4/CD8	0,242	0,303

Не было выявлено значимой корреляционной взаимосвязи между вирусной нагрузкой и относительным содержанием иммунных кле-

ток, а также отношением CD4/CD8 ($p > 0,10$). Возможно, это связано с небольшим количеством наблюдений.

Проводилось сравнение параметров клеточного иммунитета в зависимости от генотипа вируса HCV (1 и не 1). Результаты пред-

ставлены в таблице 6, указаны медианы (Me) и интерквартильный размах (ИКР), сравнение проводилось методом Манна-Уитни.

Таблица 6 — Параметры клеточного иммунитета в зависимости от генотипа HCV

Показатель	Генотип HCV		p
	1 (n = 14)	не 1 (n = 6)	
CD3+/CD4+, Me (ИКР)	45,0 (12,5)	44,0 (23,0)	0,998
CD3+/CD8+, Me (ИКР)	27,5 (6,4)	25,8 (22,0)	0,934
CD3-/CD16+, Me (ИКР)	13,0 (6,5)	12,5 (6,0)	0,987
CD3-/CD19+, Me (ИКР)	4,1 (3,5)	3,6 (3,0)	0,902
CD3+/HLA-DR+, Me (ИКР)	4,3 (3,3)	4,6 (5,0)	0,967
CD4/CD8, Me (ИКР)	1,45 (0,74)	1,65 (1,11)	0,934

В результате сравнения параметров клеточного иммунитета в зависимости от генотипа HCV (1 и не 1) значимых различий не выявлено ($p > 0,9$). Содержание исследованных иммунных клеток у лиц с генотипом 1 HCV и генотипами 2 и 3 у больных ХГС не различается.

Заключение

В результате исследования установлено, что среди обследованных больных преобладали генотипы 1 HCV (72,2 %) и генотип 3 (24,1 %), причем генотип 1 HCV распространяется и среди молодых лиц. Значения вирусной нагрузки у больных ХГС колебались в широком пределе: от 8192 МЕ/мл до 52 172 889 МЕ/мл (медиана 263104 МЕ/мл, интерквартильный размах 1 413 736 МЕ/мл). Нами не подтверждаются данные о более высокой вирусной нагрузке у больных с 1 генотипом HCV, напротив, медиана вирусной нагрузки была выше у больных с 3 генотипом вируса, однако различия не были статистически значимы ($p = 0,093$). Согласно данным линейного регрессионного анализа, РНК HCV можно выявить в лимфоцитах периферической крови при значениях вирусной нагрузки РНК HCV в сыворотке крови, примерно превышающих 145 149 МЕ/мл. Необходимо увеличить количество наблюдений для более точного построения линейной регрессионной модели.

Наши данные подтверждают тот факт, что в процессе лечения препаратами интерферона уровни РНК HCV снижаются ($p < 0,01$). Шанс ответа на интерферонотерапию у больных с 3 генотипом HCV в 3,75 раза выше, чем у больных с генотипом 1. При лечении ронколейкином происходило снижение количества РНК HCV ($p = 0,027$), у 76,9% уровни вирусной нагрузки снижались, причем у 15,4% стали ниже порога чувствительности ПЦР. Это позволяет рекомендовать ронколейкин для лечения ХГС при невозможности интерферонотерапии или наличии противопоказаний к ней.

У больных ХГС выявляется тенденция к повышенному содержанию цитотоксических лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов,

снижению уровня В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса, однако статистически значимых различий в параметрах клеточного иммунитета в зависимости от пола и возраста больных не выявлено. Не было выявлено значимой корреляционной взаимосвязи между вирусной нагрузкой, генотипом вируса и относительным содержанием иммунных клеток, а также отношением CD4/CD8 ($p > 0,10$). Необходимо увеличить количество наблюдений для выявления возможных различий либо исследовать HCV-специфический клеточный иммунитет у больных ХГС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2003. — 384 с.
2. Система диагностики диффузных паренхиматозных поражений печени у различных групп населения с повышенным риском инфицирования вирусными гепатитами В, С, D, G: метод. рекомендации / С. В. Жаворонок [и др.]. — Мн., 1998. — 52 с.
3. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Мн.: ООО «ДокторДизайн», 2003. — 216 с.
4. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
5. Гепатит С: консенсус 2002 / Национальный институт здоровья (США) // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы: инф. бюл. — 2002. — № 2. — С. 3–11.
6. Лакина, Е. И. РНК вируса гепатита С в организме больных хроническим гепатитом С / Е. И. Лакина, А. А. Куц // Вопросы вирусологии. — 2002. — № 2. — С. 4–11.
7. In situ detection of hepatitis C virus RNA in liver tissue using a digoxigenin-labeled probe created during a polymerase chain reaction / S. W. Cho [et al.] // J. Med. Virol. — 1996. — Vol. 48, № 3. — P. 327–333.
8. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease / D. Gretch [et al.] // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 169. — P. 1219–1225.
9. Справочник по иммунотерапии для практического врача / А. С. Симбирцев [и др.]; под ред. А. С. Симбирцева. — М.: Диалог, 2002. — 480 с.
10. Изменения показателей гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Масалова [и др.] // Вопр. вирусол. — 2003. — № 3. — С. 15–19.
11. Клинико-иммуногенетические аспекты хронической HCV-инфекции / А. Л. Бондаренко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 2. — С. 37–39.