

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ CXCR3 И CCR6 И ИХ ЛИГАНДОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ

Басина В.В.¹, Арсентьева Н.А.², Бацунов О.К.^{2,3}, Любимова Н.Е.², Семенов А.В.^{2,3}, Эсауленко Е.В.^{1,2}, Тотолян Арег А.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

³ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В работе представлены данные по 41 пациенту с хроническим гепатитом С (1 генотип) и разной степенью фиброза печени, которые были получены в процессе противовирусной терапии с использованием интерферонсодержащих схем: пегилированный интерферон плюс рибавирин и пегилированный интерферон, рибавирин плюс ингибитор NS3/4A сериновой протеазы вируса гепатита С. В плазме крови измеряли концентрацию цитокинов/хемокинов: TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC с помощью xMAP мультиплексного анализа, также проводили проточную цитофлуориметрию для определения экспрессии CCR6 и CXCR3 на популяциях лимфоцитов. Анализ результатов осуществляли с применением программы для статистического анализа данных R. Из 41 пациента 36 достигли вирусологического ответа, а 5 не ответили на терапию. Ответившие на лечение были разделены на две группы: без фиброза печени и с фиброзом 1, 2 и 3. В группе пациентов без фиброза печени в процессе терапии наблюдалось снижение концентрации CXCL11/ITAC и нарастание TNF α , а также увеличение содержания CTL CXCR3⁺ к 12 неделе терапии и увеличение содержания NK CXCR3⁺ к окончанию лечения. Наряду с этим в данной группе к концу лечения наблюдалось снижение содержания В-лимфоцитов с CXCR3⁺ рецептором. У пациентов с различной степенью фиброза печени было отмечено увеличение концентрации CCL2/MCP-1 в процессе лечения по сравнению с исходным уровнем. Также к окончанию терапии было выявлено

Адрес для переписки:

Басина Валентина Владимировна
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
Тел.: 8 (921) 777-65-41.
E-mail: v.basina@mail.ru

Address for correspondence:

Basina Valentina V.
St. Petersburg State Pediatric Medical University
194100, Russian Federation, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
Phone: 7 (921) 777-65-41.
E-mail: v.basina@mail.ru

Образец цитирования:

В.В. Басина, Н.А. Арсентьева, О.К. Бацунов, Н.Е. Любимова, А.В. Семенов, Е.В. Эсауленко, Арег А. Тотолян «Особенности экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 и их лигандов в периферической крови больных хроническим гепатитом С во время проведения противовирусной терапии с использованием пегилированных интерферонов» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 107-120.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-107-120

© Басина В.В. и соавт., 2019

For citation:

V.V. Basina, N.A. Arsentieva, O.K. Batsunov, N.E. Lyubimova, A.V. Semenov, E.V. Esaulenko, Areg A. Totolian "Expression patterns of chemokine receptors CXCR3 and CCR6, and their ligands in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy using pegylated interferons", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 107-120.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-107-120

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-107-120

но увеличение относительного содержания НК CXCR3⁺ и TNK CCR6⁺. Исследования подтверждают роль цитокинов/хемокинов TNF α , CCL2/MCP-1 и CXCL11/ITAC в процессе активации клеточного звена иммунитета и элиминации вируса гепатита С из организма. Они свидетельствуют о том, что активация Т-клеточного звена иммунитета у пациентов обеих групп и снижение В-лимфоцитов с CXCR3-рецептором у пациентов первой группы является прогностически положительным фактором в отношении эффективности терапии с использованием интерферонов. Два из исследованных цитокинов/хемокинов (TNF α и CCL20/MIP3 α) различались на старте терапии у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение. По результатам статистического анализа перед лечением концентрация TNF α демонстрировала тенденцию к различию, а CCL20/MIP3 α – достоверное различие у пациентов этих групп. При этом концентрация CCL20/MIP3 α в плазме крови пациентов, не ответивших на лечение, была более чем в 4 раза выше, чем у пациентов, достигших вирусологического ответа. Таким образом, данное исследование дает возможность предложить на роль предиктора исхода терапии хемокин CCL20/MIP3 α .

Ключевые слова: гепатит С, противовирусная терапия, хемокины, фиброз, MIP-3 α , TNF α , CTL CXCR3⁺, NK CXCR3⁺, предиктор исхода терапии

EXPRESSION PATTERNS OF CHEMOKINE RECEPTORS CXCR3 AND CCR6, AND THEIR LIGANDS IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING ANTIVIRAL THERAPY USING PEGYLATED INTERFERONS

Basina V.V.^a, Arsentieva N.A.^b, Batsunov O.K.^{b, c}, Lyubimova N.E.^b, Semenov A.V.^{b, c}, Esaulenko E.V.^{a, b}, Totolian Areg A.^{b, c}

^a St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The work presents data on forty-one patients with chronic hepatitis C (HCV, genotype 1), at different liver fibrosis stages. The studies were performed in the course of interferon-containing treatment regimens, i.e., pegylated interferon combined with ribavirin and pegylated interferon; ribavirin together with NS3/4A inhibitor of HCV serine protease. Concentrations of cytokines/chemokines (TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC) were measured in blood plasma samples, using xMAP multiplex analysis. Flow cytometry studies were also performed in order to reveal cells with CCR6 and CXCR3 receptors in lymphocyte populations. The obtained results were analyzed using a statistical program package R. Results: 36 out of 41 patients achieved virological response, while 5 patients did not respond to the therapy. The responders were split into two groups, as follows: (1) liver fibrosis-free; (2) patients with fibrosis stages 1, 2 and 3. In the group of fibrosis-free patients, the decrease of CXCL11/ITAC concentration and the increase of TNF α were observed, as well as increase of CTL CXCR3⁺ content by the 12th week of therapy and an increase of NK CXCR3⁺ by the end of treatment. In addition, this group exhibited a decrease in the CXCR3⁺ B lymphocyte contents at this timepoint. Concentrations of CCL2/MCP-1 during treatment were increased in the patients with different stages of liver fibrosis, as compared to baseline. By the end of therapy, an increase in the relative content of NK CXCR3⁺ and TNK CCR6⁺ was also detected. The study confirmed a potential role of cytokines/chemokines TNF α , CCL2/MCP-1 and CXCL11/ITAC in activation of the cell-mediated immunity and elimination of the hepatitis C virus from the body. The results indicate that activation of T cell-mediated immunity in both groups of the patients and reduction of B cells with CXCR3 receptor in the patients of first group is a positive prognostic factor showing efficiency of interferon therapy. Two of studied cytokines/chemokines (TNF α and CCL20/MIP3 α) differed in the groups of responders and non-responders at the start of therapy. Statistical evaluation of pre-treatment results has shown a tendency for differing concentration of TNF α , and CCL20/MIP3 α amounts were significantly different for the patients of these groups. The plasma concentrations of CCL20/MIP3 α in non-responders were > 4-fold higher than in responders to the therapy. Hence, the present study allowed us to propose the chemokine CCL20/MIP3 α as a potential predictor of treatment outcomes in HCV infection.

Keywords: hepatitis C, antiviral therapy, chemokines, fibrosis, MIP-3 α , TNF α , CTL CXCR3⁺, NK CXCR3⁺, therapy outcome

Введение

Наиболее распространенным генотипом вируса гепатита С (ВГС) как на территории Российской Федерации [4], так и в Европейских государствах является первый (1a и 1b), выявляющийся примерно в половине случаев заболевания [26].

В настоящее время для лечения и предотвращения развития осложнений хронического гепатита С (ХГС) применяют различные комбинации противовирусной терапии (ПВТ) с использованием интерферонов. Эффективность комбинированной терапии не превышает 80% при 2 и 3 генотипе, 50% – при 1 генотипе вируса [22, 34]. Маркерами прогрессирования хронического вирусного гепатита С и эффективности противовирусной терапии могут служить биологические особенности вируса: генотип вируса, вирусная нагрузка. Индивидуальные особенности организма человека, такие как иммунологический ответ, индекс массы тела, также являются показателями скорости прогрессии фиброза печени у пациентов с ХГС и развития устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате противовирусной терапии. В связи с этим в центре внимания оказывается вопрос о прогнозе эффективности терапии в зависимости от особенности иммунологического ответа, обусловленного генетическим своеобразием организма человека. Цитокины вообще и хемокины в частности являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и формирования специфического иммунитета, ответственного за естественную элиминацию вируса гепатита С и исход противовирусной терапии. Известно, что аллельные варианты генов цитокинов определяют особенности течения ХГС и тип ответа на противовирусную терапию.

Механизмы повреждения печени при ХГС до сих пор остаются не полностью изученными. Считается, что повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия ВГС [1, 12]. В печени пациентов накапливается большое количество иммунокомпетентных клеток, часть из которых обладает высокой цитотоксичностью и способностью повреждать и здоровые гепатоциты (НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) [14, 25, 28, 32]. При вирусном поражении в печени происходит повышенная секреция определенных хемокинов, например CCL20, CXCL9, CXCL10, CXCL11, эпителиальными клетками, гепатоцитами, Купферовскими клетками [13]. В ответ на это происходит мигра-

ция лейкоцитов в очаг воспаления. Большинство иммунокомпетентных клеток, обнаруживаемых в периферической крови пациентов с ХГС, несут на своей поверхности CXCR3 и/или CCR6 [3, 6]. В случаях самоизлечения при гепатите С полную элиминацию вируса связывают с Т-клеточным ответом, поэтому интерес представляют хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, обеспечивающие хемотаксис преимущественно Т-клеток в очаг воспаления в печени. Лигандами CXCR3 являются CXCL9, CXCL10, CXCL11, а CCR6 – CCL20. Предположительно, хемокины и их рецепторы, селективно экспрессирующиеся на иммунных клетках, могут претендовать на роль предикторов исхода противовирусной терапии. В литературе описано, что CXCL-10/IP-10 является предиктором отсутствия ответа на ПВТ с использованием интерферонов при ХГС [11].

Хемокины – это небольшие белки с молекулярной массой 8-12 кДа, их основная функция заключается в контроле миграции клеток иммунной системы в пораженный орган. Они играют большую роль как в нормальных, так и патологических процессах организма. Вопрос, каким образом эти рецепторы и их лиганды оказывают влияние на исход противовирусной терапии, остается не выясненным.

Целью данного исследования был комплексный анализ экспрессии CCR6 и CXCR3 на лимфоцитах и определение содержания их лигандов (CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC, CCL2/MCP-1) и TNF α в периферической крови больных ХГС на разных этапах ПВТ, а также поиск предикторов исхода ПВТ с использованием интерферонов.

Материалы и методы

Данное иммунологическое исследование проведено среди пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С с 1a, 1a+1b генотипами на разных этапах противовирусной терапии в период с 2014 по 2015 год. Лечение проводилось на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, клинической базой которого являлась СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» и ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера».

Обследован 41 пациент в возрасте от 22 до 58 лет во время проведения противовирусной тера-

пии ХГС. Средний возраст пациентов составил $41,5 \pm 8,9$ лет. Из них было 29 мужчин и 12 женщин, что составило 71 и 29% соответственно.

Для подтверждения диагноза у всех пациентов перед началом лечения проводилось серологическое исследование крови, определение общих антител к ВГС (НСVAB), молекулярно-биологическое исследование (обнаружение ВГС в плазме крови методом полимеразной цепной реакции), выявление уровня вирусной нагрузки, молекулярно-генетическое исследование (определение генотипа вируса). Также у пациентов проводились дополнительные исследования крови для исключения наличия маркеров сопутствующего хронического гепатита В, ВИЧ-инфекции и сифилиса, а также биохимическое определение активности цитолитических ферментов (АЛТ и АСТ), концентрации общего билирубина, амилазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, протромбинового индекса, мочевины, креатинина крови, определение электролитного состава плазмы крови, уровней гормонов щитовидной железы, общий анализ мочи. Диагностика выраженности фиброза печени проводилась либо с помощью эластометрии, либо с помощью фибротеста.

В результате первичной диагностики у всех пациентов было подтверждено наличие моноинфекции – хронический вирусный гепатит С. У данных пациентов был выявлен 1 генотип НСV: 40 пациентов с 1b генотипом, 1 пациент с микстинфекцией 1a+1b генотип. Абсолютно у всех выявлен высокий уровень вирусной нагрузки в крови ($1,8 \times 10^6$ МЕ/мл.). Определение выраженности фиброза печени выявило у 36 пациентов либо отсутствие фиброза печени (F0), либо слабо выраженный фиброз (F1-F2), и лишь 5 пациентов имели выраженный фиброз (F3). Степень повышения активности цитолитических ферментов была умеренной (АЛТ от 43 до 146 Ед/л, АСТ от 41 до 205 Ед/л). Также наблюдалось незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и общего билирубина примерно у одной четвертой части больных.

Для противовирусной терапии (ПВТ) использовались интерферонсодержащие схемы: пегилированный интерферон и рибавирин ($n = 12$) и пегилированный интерферон, рибавирин + ингибитор NS3/4A сериновой протеазы ВГС ($n = 29$).

Для анализа проведенных иммунологических исследований все пациенты были разделены на две группы: достигшие вирусологического от-

вета (ВО) – 36 пациентов и не ответившие (НО) на проведенную терапию – 5 пациентов.

В плазме крови измеряли концентрацию цитокинов/хемокинов: TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex) с использованием коммерческих тест-систем Milliplex MAP (Millipore), основанных на магнитных микросферах Milliplex Mag, согласно инструкции производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex).

У всех пациентов также было определено относительное и абсолютное содержание CXCR3⁺ и CCR6⁺ лимфоцитов: Т-клеток, Th, CTL и NK-клеток и В-лимфоцитов в процессе ПВТ методом проточной цитофлуориметрии с использованием различных комбинаций моноклональных антител. Для оценки содержания CTL и NK-клеток использовалась комбинация моноклональных антител (CD3/CD16,56/CXCR3/CCR6/CD8), а для оценки содержания В-лимфоцитов и Th использовалась комбинация (CD19/CD3/CXCR3/CCR6/CD4).

Для определения статистически значимого изменения медиан до, во время и после ПВТ был использован критерий Краскела–Уоллиса с уровнем значимости $p < 0,05$. Сравнение медиан в группах ответивших и не ответивших на терапию в начальной точке проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Для выбора ПВТ с использованием предикторов количественные значения пороговых величин определялись с использованием ROC-кривых и построения дерева решений. Для вычислений использовалась программа для статистического анализа данных R [29].

Результаты

В результате проводимой противовирусной терапии с использованием интерферонов у 36 из 41 пациента был достигнут вирусологический ответ (ВО). У части пациентов вирус элиминировался из периферической крови к 4 неделе лечения (БВО), у остальных до 12 недели (РВО). Пять пациентов не ответили на терапию (НО) (рис. 1). Среди пациентов, развивших БВО, было 30 человек, получавших пегилированный интерферон, рибавирин и один из препаратов прямого противовирусного действия. Один пациент получал пегилированный интерферон и рибавирин. Все 5 пациентов, достигших РВО, получали для лече-

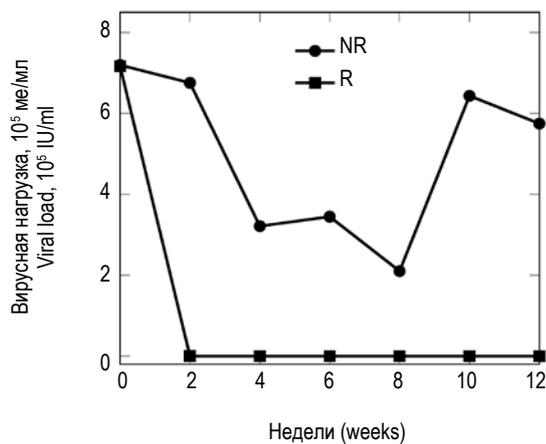


Рисунок 1. Изменение вирусной нагрузки у пациентов с ХГС в процессе ПВТ

Примечание. R – для пациентов, ответивших на терапию; NR – для пациентов, не ответивших на терапию.

Figure 1. Variation of viral load in patients with CHC during AVT
Note. R, for responders; NR, for nonresponders.

ния два препарата: пегилированный интерферон и рибавирин.

Среди пациентов, не ответивших на противовирусную терапию, двое получали два препарата для лечения: это пегилированный интерферон и рибавирин. Оба пациента получали ПВТ повторно. Ранее полученная схема терапии включала в себя интерфероны короткого действия и рибавирин. При предыдущем лечении пациен-

ты достигали РВО, однако через 3 и 4 месяца после терапии возникал рецидив заболевания. Трое пациентов с неудачей ПВТ получали для лечения три препарата: пегилированный интерферон, рибавирин и один из препаратов прямого противовирусного действия (нарлапривир в двух случаях и в одном симепревив). Данные пациенты ранее также получали ПВТ с использованием интерферонов короткого действия и рибавирина. У двух пациентов не было ответа на предшествующее лечение, и у одного на шестом месяце после лечения развился рецидив. Один из пациентов, получавший комбинацию препаратов, включающих в себя симепревив, имел микст-инфекцию: 1a и 1b генотип HCV.

В процессе ПВТ у пациентов, достигших ВО, происходила нормализация активности печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, также наблюдалось снижение уровня общего билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (рис. 2). У пациентов, не ответивших на лечение, нормализации этих показателей не происходило.

На момент старта терапии в группе пациентов, достигших ВО, было следующее разделение по степени фиброза печени: 18 человек с отсутствием фиброза, 5 – с фиброзом 1, 10 – с фиброзом 2, 3 – с фиброзом 3.

Эти пациенты были разделены на две группы. К первой были отнесены пациенты с отсутствием фиброза печени, а ко второй – с фиброзом 1, 2 и 3. Всем больным были измерены концен-

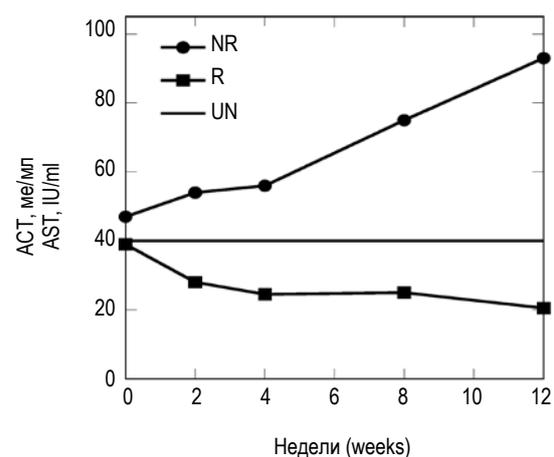
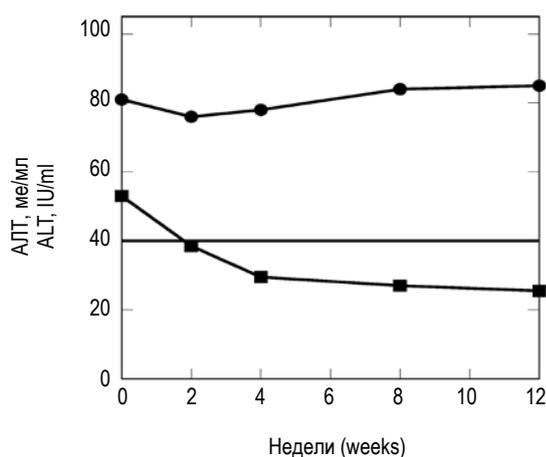


Рисунок 2. Изменение активности АЛТ и АСТ у пациентов с ХГС в процессе ПВТ

Примечание. R – для пациентов, ответивших на терапию; NR – для пациентов, не ответивших на терапию; UL – верхняя граница нормы.

Figure 2. Variation of ALT and AST in patients with CHC during AVT
Note. R, for responders; NR, for nonresponders; UL, upper limit of norm.

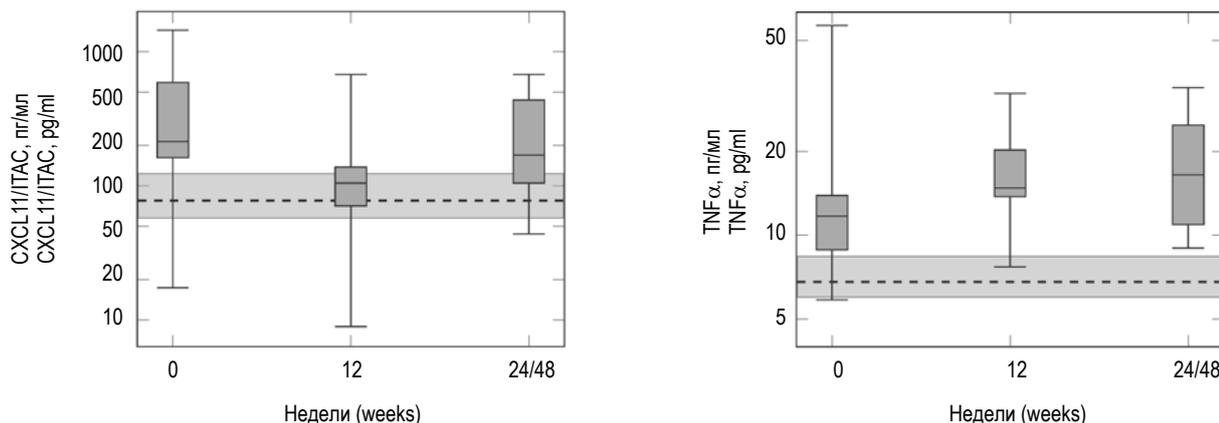


Рисунок 3. Изменение концентрации хемокина CXCL11 (слева) и фактора некроза опухоли (справа) на разных этапах терапии в сравнении с нормой

Примечание. Светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для нормальных показателей.

Figure 3. Variation of concentration of chemokine CXCL11 (left) and tumor necrosis factor TNF α (right) at different stages of therapy compared to the norm

Note. Light gray shows the area that limits the interquartile range, and the dotted line corresponds to the median for the norm.

трации цитокинов/хемокинов TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC, и двадцати семи из них были определены различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов с CXCR3- и CCR6-рецепторами. Иммунологические показатели в динамике терапии были сопоставлены со значениями нормы.

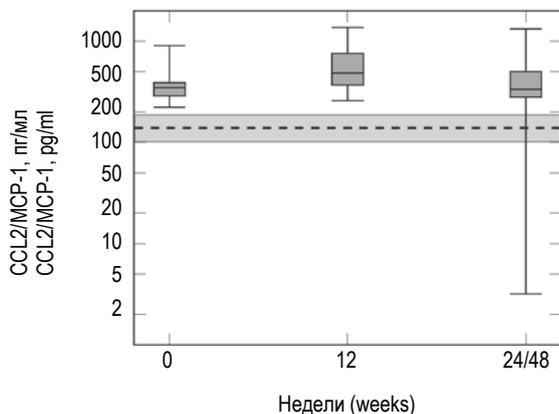


Рисунок 4. Изменение концентрации хемокина CCL2/MCP-1 на разных этапах терапии в сравнении с нормой

Примечание. Светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для нормальных показателей.

Figure 4. Variation of the concentration of chemokine CCL2/MCP-1 at different stages of therapy in comparison with the norm

Note. Light gray is the area that limits the interquartile range, and the dotted line corresponds to the median for the norm.

В группе обследованных пациентов, не имевших фиброза печени, было выявлено достоверное снижение содержания CXCL11/ITAC по сравнению с началом терапии уже к 12 неделе лечения ($p = 0,012$). Причем если на старте терапии медианы для этого показателя превышали медианы в группе здоровых доноров в 2,8 раза, то к 12-ой неделе концентрации CXCL11/ITAC практически сравнялись. На момент окончания терапии показатель превышал аналогичный у здоровых людей в 2,2 раза. Также имеет место увеличение концентрации TNF α ($p = 0,01$) к окончанию лечения. Если на момент начала лечения этот показатель превышал норму в 1,7 раза, то к окончанию терапии повышение было уже в 2,7 раза (рис. 3).

Во второй группе пациентов (с различными степенями фиброза печени) наблюдалось увеличение содержания CCL2/MCP-1 в процессе лечения ($p = 0,04$) по сравнению с исходным уровнем. Значения этого показателя во всех трех точках (старт, середина и окончание терапии) значительно превышали таковые у группы практически здоровых людей (в 2,5; 3,5 и 2,4 раза соответственно) (рис. 4).

Максимальные изменения концентраций CXCL11/ITAC в первой группе пациентов (F0) и CCL2/MCP-1 во второй (F1,2-3) по срокам терапии совпадают с периодом полной негативации ПЦР HCV – 4-12 неделя.

По данным проточной цитометрии в первой группе наблюдали достоверное увеличение от-

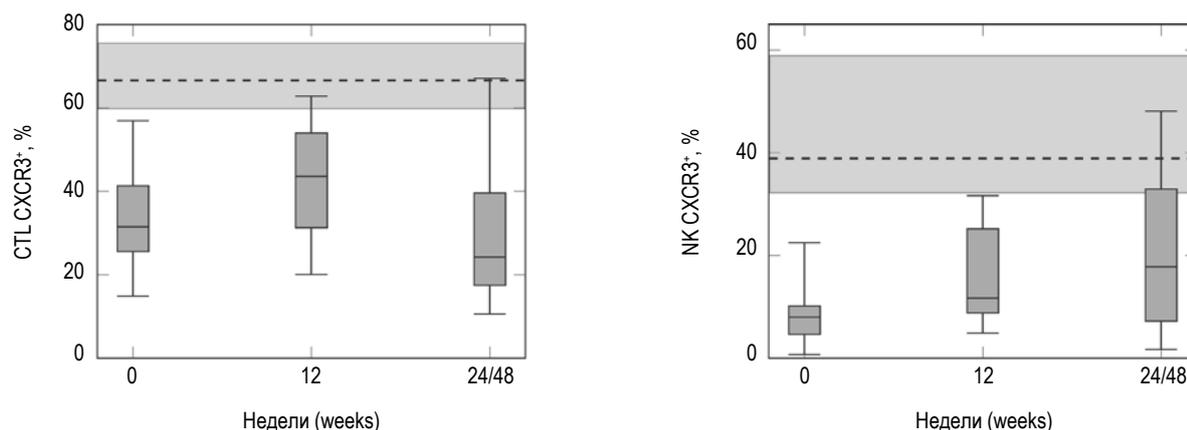


Рисунок 5. Относительное содержание CTL CXCR3⁺ (слева) и NK CXCR3⁺ (справа) на разных этапах терапии в сравнении с нормой

Примечание. Светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для нормальных показателей.

Figure 5. Relative content of CTL CXCR3⁺ (left) and NK CXCR3⁺ (right) at different stages of therapy compared to the norm
Note. Light gray shows the region that limits interquartile range, and the dotted line corresponds to the median for the norm.

носительного содержания лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием, что проявлялось увеличением содержания CTL CXCR3⁺ в середине лечения с последующим снижением к окончанию ($p = 0,03$). Однако максимальное повышение этого показателя на 12-ой неделе

остается в 1,5 раза меньше, чем у практически здоровых людей. Параллельно с увеличением относительного содержания CTL CXCR3⁺ происходит нарастание относительного содержания NK CXCR3⁺, в процессе терапии не достигающее значений нормы ($p = 0,01$). Перед лечением относительное содержание NK CXCR3⁺ почти в 5 раз меньше, чем нормальные значения, а к окончанию терапии NK CXCR3⁺ стало всего в 2 раза меньше. Увеличение содержания CTL CXCR3⁺ и NK CXCR3⁺ говорит об активации Т-клеточного звена иммунитета в процессе ПБТ с использованием препаратов интерферона (рис. 5).

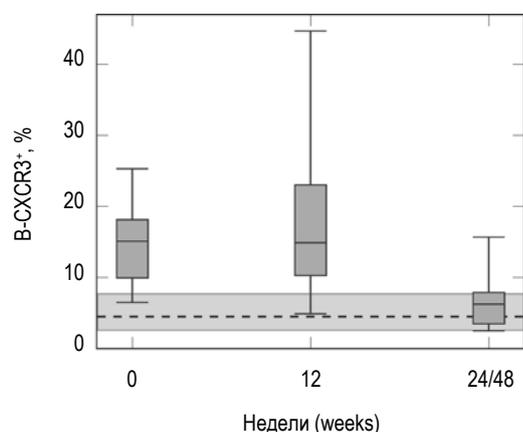


Рисунок 6. Динамика относительного содержания B-CXCR3⁺ лимфоцитов на разных этапах терапии в сравнении с нормой

Примечание. Светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для нормальных показателей.

Figure 6. Dynamics of the relative content of B-CXCR3⁺ lymphocytes at different stages of therapy in comparison with the norm

Note. Light gray is the area that limits the interquartile range, and the dotted line corresponds to the median for the norm.

Наряду с этим в данной группе к концу лечения наблюдается нормализация В-лимфоцитов с CXCR3⁺ рецептором. Медианы для этого показателя соответствуют значениям нормальных показателей (рис. 6).

У пациентов второй группы во время лечения было выявлено увеличение относительного содержания NK CXCR3⁺ и TNK CCR6⁺ ($p = 0,0007$ и $p = 0,04$ соответственно) с максимальным нарастанием содержания к окончанию лечения. Если перед терапией относительное содержание NK CXCR3⁺ было в 11,4 раза меньше такового у здоровых лиц, то к окончанию лечения этот показатель стал всего в 1,3 раза меньше. Относительное содержание TNK CCR6⁺ перед лечением было в 6 раз меньше нормы и к исходу терапии стало в 2,6 раза меньше (рис. 7). Увеличение этих показателей также говорит об активации

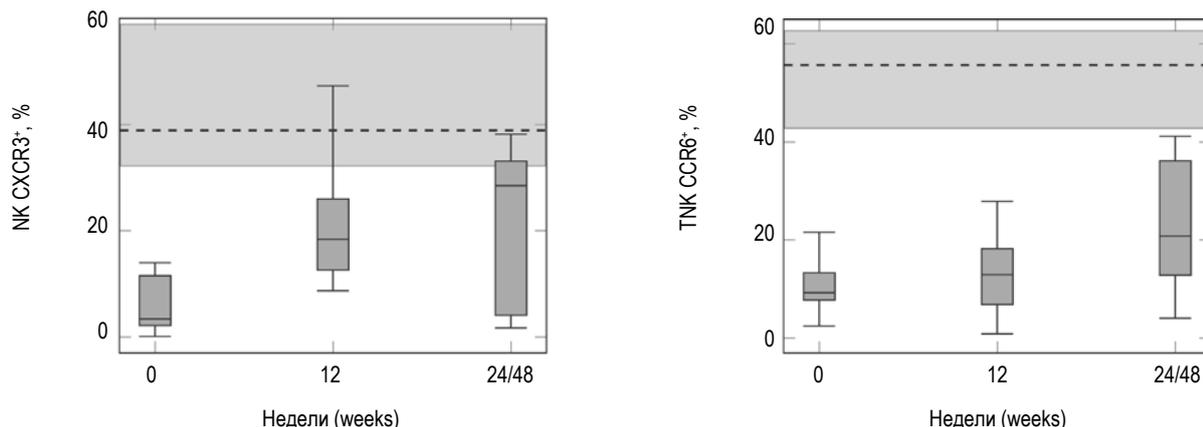


Рисунок 7. Изменение содержания NK CXCR3⁺ (слева) и TNK CCR6⁺ (справа) на разных этапах терапии в сравнении с нормальными показателями

Примечание. Светло-серым показана область, ограничивающая интерквартильный размах, а пунктир соответствует медиане для нормальных показателей.

Figure 7. Variation of the content of NK CXCR3⁺ (left) and TNK CCR6⁺ (right) at different stages of therapy compared to normal measures

Note. Light gray is the area that limits the interquartile range, and the dotted line corresponds to the median for the norm.

Т-клеточного звена иммунитета в ответ на HCV-инфекцию во время ПВТ.

Из литературы известно, что CXCL10/IP-10 является предиктором неудачного исхода ПВТ с использованием интерферонов. У пациентов двух групп: группы, в которой пациенты развили ВО (36 человек), и группы, в которой пациенты не достигли ВО (5 человек), в начале ПВТ достоверных различий концентрации CXCL10/IP-10 не наблюдалось. Однако наблюдалось достоверное различие между концентрацией CCL20/MIP3 α перед

лечением у пациентов, достигших впоследствии ВО и НО на ПВТ ($p = 0,009$) (рис. 8). Причем у пациентов, не ответивших на лечение, медианы были выше, чем у развивших ВО, в 4 раза.

Также наблюдались тенденции к различию у пациентов этих групп по содержанию TNF α , показатели которого у НО на лечение на начальной точке исследования были несколько выше (в 1,3 раза), чем у достигших ВО ($p = 0,09$) (рис. 9).

Одной из важных задач проведенного исследования явилась разработка способов эффективно-

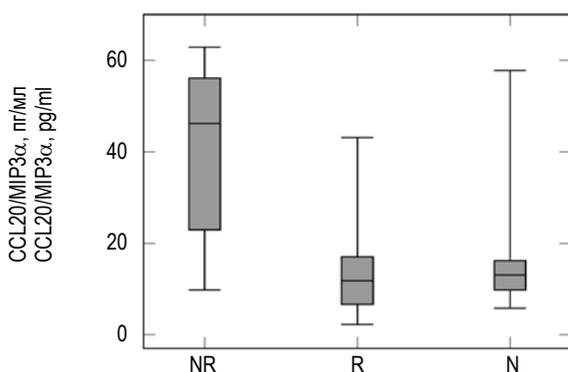


Рисунок 8. Концентрация CCL20/MIP3 α у пациентов, не ответивших (NR) и ответивших (R) на терапию, перед ее началом в сравнении с нормой (N)

Figure 8. The concentration of CCL20/MIP3 α in nonresponders (NR) and responders (R) before the start of the therapy versus the norm (N)

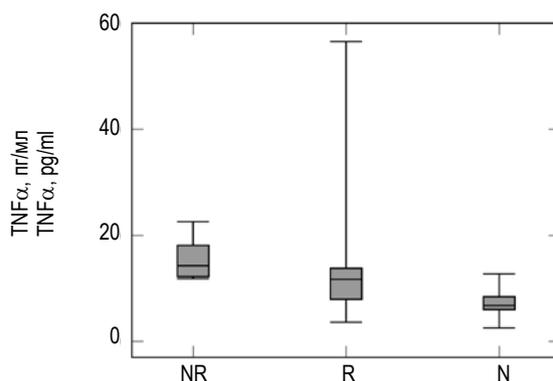


Рисунок 9. Концентрация TNF α у пациентов, не ответивших (NR) и ответивших (R) на терапию, перед ее началом в сравнении с нормой (N)

Figure 9. The concentration of TNF α in nonresponders (NR) and responders (R) before the start of the therapy versus the norm (N)

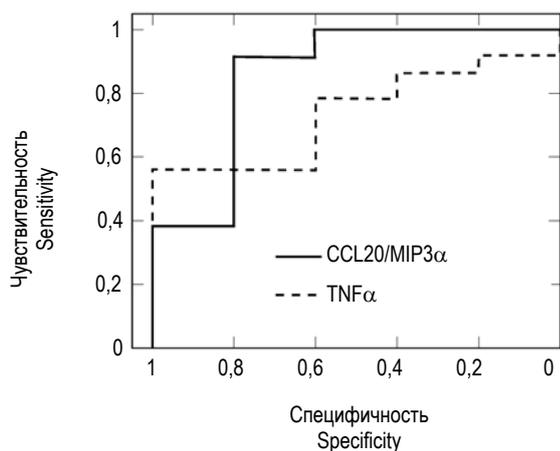


Рисунок 10. ROC-кривые, характеризующие зависимость чувствительности и специфичности CCL20/MIP3 α и TNF α при сравнении групп больных, достигших и не достигших ВО

Figure 10. ROC curves characterizing the sensitivity and specificity of CCL20/MIP3 α and TNF α while comparing responders and nonresponders groups

го прогнозирования исхода ПВТ с использованием интерферонов, которая позволяет изначально подобрать адекватную терапию и тактику ведения больного, экономически выгодно ориентировать пациента в режимах ПВТ.

С целью поиска эффективных предикторов исхода ПВТ с использованием интерферонов был проведен ROC-анализ, построены характеристические ROC-кривые и определены ППК (рис. 10). Проведенный анализ свидетельствует о том, что среди исследованных нами цитокинов/хемокинов наиболее информативными оказались CCL20/MIP3 α и TNF α для разделения больных на достигших и не достигших ВО. ROC-кривая для CCL20/MIP3 α приведена на рисунке 10, из которого видно, что площадь под кривой достаточно велика (ППК = 0,86). ROC-анализ для TNF α дает меньшую площадь под кривой (ППК = 0,73). Дерево решений, построенное с использованием этих двух параметров, приведено на рисунке 11. Построение дерева решений с использованием только CCL20/MIP3 α показало, что оптимальным критерием наличия ВО является концентрация CCL20/MIP3 α < 25 пг/мл. При этом чувствительность составила 91%, а специфичность — 80%. Использование TNF α в дополнение к CCL20/MIP3 α для построения дерева решений позволяет лишь уточнить вероятность принадлежности пациента к группе ответчиков.

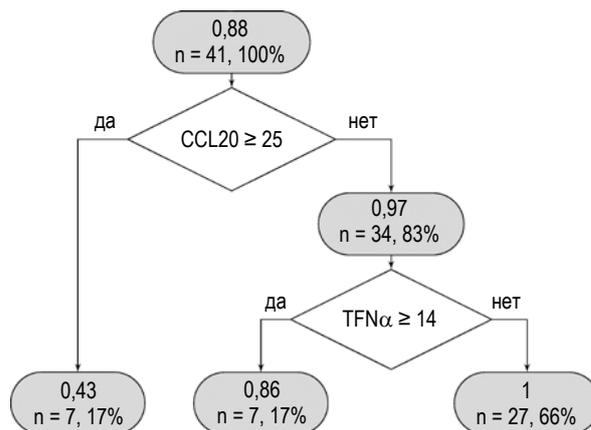


Рисунок 11. Дерево принятия решений для разделения пациентов на группы ответчиков и неответчиков по параметрам CCL20/MIP3 α и TNF α

Figure 11. Decision tree for division of patients into groups of responders and non-responders with the help of parameters CCL20/MIP3 α and TNF α

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что содержание хемокина CCL20/MIP3 α меньше 25 пг/мл в сыворотке крови пациентов является предиктором развития вирусологического ответа на ПВТ с использованием интерферонов с чувствительностью 91% и специфичностью 80%. Аналогичный результат был получен в статье [35], где было проанализировано содержание хемокина CCL20/MIP3 α у 25 пациентов в процессе ПВТ с использованием интерферонов. Было обнаружено, что на 2 неделе лечения уровень CCL20/MIP3 α оказался значительно выше у пациентов, не ответивших на ПВТ, по сравнению с ответившими на лечение.

Из литературных источников известно, что увеличение концентрации CCL2/MCP-1 у пациентов с ХГС связано с прогрессией фиброза [3, 17, 23, 36], а также с развитием осложнений ХГС, в частности развитием васкулитов [10]. В нашем исследовании корреляции концентрации CCL2/MCP-1 со степенью фиброза при ХГС не наблюдается. Однако анализ показал, что у пациентов в группе с фиброзом печени в процессе ПВТ заметно колебался уровень хемокина CCL2/MCP-1. Происходило выраженное нарастание этого показателя в сыворотке крови пациентов на 12-ой неделе терапии с последующим снижением к окончанию лечения.

В процессе статистической обработки полученных в результате исследования данных, с помощью метода Краскела–Уоллиса, с достоверностью ($p = 0,039$ и $p = 0,01$) был выявлен рост процентного содержания CTL CXCR3⁺ и NK CXCR3⁺ в первой группе пациентов и рост NK CXCR3⁺ и TNK CCR6⁺ ($p = 0,0007$ и $p = 0,04$) во второй. Этот рост должен быть связан с усилением Т-клеточного ответа при проведении ПВТ с использованием пегилированных интерферонов у пациентов с ХГС.

С другой стороны, если рассматривать изменения относительного содержания этих Т-клеток по рисунку 5, то видно, что с 0 по 12 неделю противовирусной терапии происходил заметный рост CTL CXCR3⁺ в первой группе пациентов, а с 12 по 24 неделю – слабое снижение этих показателей. Похожий результат был получен в работе [37], где анализ изменения Т-клеток при ПВТ пациентов с острым ВГС показал рост клеток на начальном этапе терапии (с 0 по 12 неделю) и снижение в дальнейшем (с 12 по 24 неделю). В то же время в работе [30] утверждается, что Т-клеточный ответ снижался во время удачной ПВТ острого ВГС, а также мощный ВГС-специфический Т-клеточный ответ сохранялся у пациентов с вирусологическим прорывом в процессе ПВТ. С другой стороны, в работе [20], наоборот, показано, что в процессе ПВТ с использованием интерферонов увеличивается относительное содержание CD4⁺Т-клеток у пациентов, развивших после терапии УВО (устойчивый вирусологический ответ), особенно в сравнении с уровнем Т-клеток CD4⁺ перед терапией и у не получивших ПВТ пациентов с ХГС. В работе [21] также сообщается, что при терапии ХГС пегилированным интерфероном УВО был связан с ростом Т-клеточного иммунного ответа, хотя в [31] не прослеживается связи Т-клеточного ответа с результатами терапии. Возможно, как указано в [15], на эти выводы может влиять тот факт, что исследовалось содержание Т-клеток в периферической крови пациентов, а не в биоптатах печени. Поэтому требуется дальнейшее исследование этого вопроса.

Также в процессе данного исследования было обнаружено статистически достоверное снижение относительного содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3-рецептор, у пациентов первой группы, развивших ВО ($p = 0,0003$) в процессе ПВТ.

В зарубежной литературе имеются разрозненные сведения об активации В-лимфоцитов

у пациентов с ХГС в печени и периферической крови в сравнении со здоровыми людьми. В статье [24] говорится о снижении содержания CD27⁺В-лимфоцитов с CXCR3 в периферической крови пациентов с ХГС и одновременном увеличении этих же лимфоцитов в тканях печени из-за их перераспределения вблизи очага инфекции. В статье [27] упоминается о высоком уровне CXCR3 В-лимфоцитов в сравнении с низким содержанием в периферической крови CD8⁺Т-лимфоцитов и NK-клеток у пациентов с ХГС перед проведением ПВТ в сравнении со здоровыми.

Имеются данные исследований, говорящих об изменении содержания В-лимфоцитов у пациентов с ХГС в процессе ПВТ. В статье [33] описывается увеличение относительного содержания CD81 В-лимфоцитов у пациентов с ХГС, получавших интерфероновую схему терапии и достигших ВО в дальнейшем. Однако среди пациентов с повышенным уровнем CD81 В-лимфоцитов перед проведением ПВТ оказалось много не ответивших на терапию пациентов. Таким образом, авторы говорят о том, что повышенный уровень CD81 В-лимфоцитов перед ПВТ может быть предиктором неудачи ПВТ у больных с ХГС.

В статье [16] анализируются изменения уровня процентного содержания CD100, CD68, CD69 В-лимфоцитов у пациентов с ХГС до и после ПВТ с использованием интерферонов. Повышенный уровень этих клеток среди пациентов с ХГС в сравнении со здоровыми перед проведением ПВТ нормализуется к окончанию терапии. Таким образом полученные данные о снижении содержания В-лимфоцитов в процессе ПВТ совпадают с результатами зарубежных исследований и говорят о дезактивации гуморального звена иммунитета в результате ПВТ.

Выводы

Таким образом, анализ цитокинов/хемокинов TNF α , CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC в периферической крови больных перед началом терапии с использованием интерферонов в группах пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, дает возможность предложить на роль предиктора исхода терапии хемокин CCL20/MIP3 α . Его концентрация в плазме крови пациентов, потерпевших неудачу во время терапии, была более чем в 4 раза выше, чем у пациентов, достигших ВО.

В процессе ПВТ в группе пациентов с отсутствием фиброза печени, достигших ВО, значи-

тельно понижается концентрация CXCL11/ITAC и повышается TNF α , а во второй группе повышается CCL2/MCP-1, что подтверждает их роль в процессе активации клеточного звена иммунитета и элиминации вируса гепатита С из организма.

Во время проведения противовирусного лечения у пациентов, достигших вирусологического ответа, возрастает содержание в периферической крови Т-клеток, несущих на своей поверх-

ности хемокиновые рецепторы CXCR3, за счет CTL-лимфоцитов, НК-клеток и ТНК-клеток. Это свидетельствует о том, что Т-клеточный иммунный ответ играет ключевую роль в элиминации вируса гепатита С из организма. Активация Т-клеточного звена иммунитета и снижение В-лимфоцитов с CXCR3-рецептором у пациентов первой группы является прогностически положительным фактором в отношении эффективности терапии с использованием интерферонов.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Останков Ю.В., Елезов Д.С., Кудрявцев И.В., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2015. Т. 160, № 8. С. 218-222. [Arsentyeva N.A., Semenov A.V., Lyubimova N.E., Ostankov Yu.V., Elezov D.S., Kudryavtsev I.V., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Chemokine receptors CXCR3 and CCR6 and their ligands in the liver and blood of patients with chronic hepatitis C. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 160, no. 8, pp. 218-222. (In Russ.)]
2. Астанина Н.С., Оспельникова Т.П., Киселев О.И., Эсауленко Е.В., Ершов Ф.И. Хронический гепатит С: прогноз эффективности противовирусной терапии // Цитокины и воспаление, 2012. Т. 11, № 1. С. 119-122. [Astaniina N.S., Ospelnikova T.P., Kiselev O.I., Esaulenko E.V., Ershov F.I. Chronic hepatitis C: prediction of antiviral therapy effectiveness. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2012, Vol. 11, no. 1, pp. 119-122. (In Russ.)]
3. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Сысоев К.А., Якубовская Л.А., Шахманов Д.М., Тотолян А.А. Хроническая HCV-инфекция и экспрессия мРНК CC-хемокинов и их рецепторов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2008. № 4. С. 73-78. [Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirsky V.S., Sysoev K.A., Yakubovskaya L.A., Shakhmanov D.M., Totolian A.A. Chronic HCV-infection and expression of mRNA of CC-chemokines and their receptors. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2008, no. 4, pp. 73-78. (In Russ.)]
4. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В., Долгин В.А., Лебедева Е.Б., Пашкина К.В., Коршунова Г.С. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012. № 3. С. 4-10. [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandashova I.V., Neverov A.D., Mikhailovskaya G.V., Dolgin V.A., Lebedeva E.B., Pashkina K.V., Korshunova G.S. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnostics and surveillance. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2012, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)]
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 года № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих (с изменениями на 13 июля 2012 года)». [Decree of the Government of the Russian Federation No. 715 of December 1, 2004 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that are dangerous for others (as amended on July 13, 2012)".]
6. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Тотолян А.А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. Т. 2. С. 23-29. [Sysoev K.A., Chukhlovina A.B., Totolyan A.A. Diagnostic role of the determination of chemokines and their receptors in chronic hepatitis C. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013, Vol. 2, pp. 23-29. (In Russ.)]
7. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е. Обоснование необходимости тройной терапии хронического гепатита С // Инфекционные болезни, 2013. Т. 11, № 2. С. 69-73. [Esaulenko E.V., Nikitina O.E. Rationale of the necessity of triple therapy for chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2013, Vol. 11, no. 2, pp. 69-73. (In Russ.)]
8. Эсауленко Е.В., Павлова О.О., Го А.А., Осе И.В. Эффективность нового отечественного интерферона альфа-2b в терапии хронического гепатита С: результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2007. № 1. С. 29-34.

[Esaulenko E.V., Pavlova O.O., Go A.A., Ose I.V. Efficacy of local drug "Altevir" (interferon alpha-2b) in therapy of chronic hepatitis C: results of the open randomized comparative study. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical Prospects Gastroenterology, Hepatology*, 2007, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]

9. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 162 с. [Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: GOETAR-Media, 2011. 162 p.

10. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Ferrari S.M., Frascerra S., Franzoni F., Galetta F., Zignego A.L., Ferrannini E. CXCL10 and CCL2 serum levels in patients with mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C. *Dig. Liver Dis.*, 2009, Vol. 41, pp. 42-48.

11. Apolinario A., Diago M., Lo Iacono O., Lorente R., Pérez C., Majano P.L., Clemente G., García-Monzón C. Increased circulating and intrahepatic T-cell-specific chemokines in chronic hepatitis C: relationship with the type of virological response to peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, Vol. 19, no. 5, pp. 551-562.

12. Bengsch B., Thimme R. CD8⁺ T-cell differentiation in chronic HCV infection. *Future Virol.*, 2011, Vol. 6, pp. 249-258.

13. Butera D., Marukian S., Iwamaye A.E., Hembrador E., Chambers Th.J., di Bisceglie A.M., Charles E.D., Talal A.H., Jacobson I.M., Rice Ch.M., Dustin L.B. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 4, pp. 1175-1182.

14. Chisari F.V., Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.*, 1995, Vol. 13, pp. 29-60.

15. Feld J.J., Hoofnagle J.H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 2005, Vol. 436, pp. 967-972.

16. He Y., Guo Y., Zhou Y., Zhang Y., Fan Ch., Ji G., Wang Y., Ma Zh., Lian J., Hao Ch., Yao Zh.Q., Jia Zh. CD100 up-regulation induced by interferon- α on B cells is related to hepatitis C virus infection. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 12, e113338. doi: 10.1371/journal.pone.0113338.

17. Hellier S., Frodsham A.J., Hennig B.J., Klenerman P., Knapp S., Ramaley P., Satsangi J., Wright M., Zhang L., Thomas H.C., Thursz M., Hill A.V.S. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology*, 2003, Vol. 38, pp. 1468-1476.

18. Heydtmann M., Shields Ph., McCaughan G., David A. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2001, Vol. 14, p. 279.

19. Houghton M., Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature*, 2005, Vol. 436, p. 961.

20. Kamal S.M., Ismail A., Graham C.S., He Q., Rasenack J.W., Peters T., Tawil A.A., Fehr J.J., Khalifa K.S., Madwar M.M., Koziel M.J. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology*, 2004, Vol. 39, pp. 1721-1731.

21. Kamal S.M., Fehr J., Roesler B., Peters T., Rasenack J.W. PEG interferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002, Vol. 123, pp. 1070-1083.

22. Keffe E.B., Hollinger F.B. Therapy of hepatitis C: Consensus interferon trials. *Hepatology*, 1997, Vol. 26, pp. 101S-107S.

23. Marra F., Romanelli R.G., Giannini C., Failli P., Pastacaldi S., Arrighi M.C., Pinzani M., Laffi G., Montalto P., Gentilini P. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 1999, Vol. 29, pp. 140-148.

24. Mizuochi T., Ito M., Saito K., Kasai M., Kunimura T., Morohoshi T., Momose H., Hamaguchi I., Takai K., Iino Sh., Suzuki M., Mochida S., Ikebuchi K., Yamaguchi K. Possible recruitment of peripheral blood CXCR3⁺ CD27⁺ CD19⁺ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2010, Vol. 30, pp. 243-251.

25. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H., Painter D.M., McCaughan G.W. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology*, 1996, Vol. 24, pp. 759-765.

26. Negro F., Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int.*, 2011, Vol. 31, pp. 1-3.

27. Oliveira I., Carvalho L., Schinoni M., Paraná R., Atta A.M., Atta M.L.B. Peripheral lymphocyte subsets in chronic hepatitis C: Effects of 12 weeks of antiviral treatment with interferon-alpha plus ribavirin. *Microb. Pathog.*, 2016, Vol. 91, pp. 155-160.

28. Peters M., Vierling J., Gershwin M.E., Milich D., Chisari F.V., Hoofnagle J.H. Immunology and the liver. *Hepatology*, 1991, Vol. 13, pp. 977-994.

29. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2017. <https://www.R-project.org>.
30. Rahman F., Heller Th., Sobao Y., Mizukoshi E., Nascimbeni M., Alter H., Herrine S., Hoofnagle J., Liang T.J., Rehermann B. Effects of antiviral therapy on the cellular immune response in acute hepatitis C. *Hepatology*, 2004, Vol. 40, pp. 87-97.
31. Rehermann B., Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 5, pp. 215-229.
32. Shields P.L., Morland C.M., Salmon M., Shixin Q., Hubscher S.G., Adams D.H. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163, no. 11, pp. 6236-6243.
33. Soldevila B., Alonso N., Martines-Arconada M., Morillas R.M., Planas R., Sanmartí A.M., Martínez-Cáceres E.M. A prospective study of T- and B-lymphocyte subpopulations, CD81 expression levels on B cells and regulatory CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/FoxP3⁺ T cells in patients with chronic HCV infection during pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment. *J. Viral Hepat.*, 2011, Vol. 18, pp. 384-392.
34. Trabaud M.A., Bailly F., Si-Ahmed S.N., Chevallier P., Sepetjan M., Colucci G., Trépo C. Comparison of HCV RNA assays for the detection and quantification of hepatitis C virus RNA levels in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *J. Med. Virol.*, 1997, Vol. 52, pp. 105-112.
35. Yamauchi K., Akbar S.M.F., Horiike N., Michitaka K., Onji M. Increased serum levels of macrophage inflammatory protein-3 α in chronic viral hepatitis: prognostic importance of macrophage inflammatory protein-3 α during interferon therapy in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepat.*, 2002, Vol. 9, no. 3, pp. 213-220.
36. Wald O., Weiss I.D., Galun E., Peled A. Chemokines in hepatitis C virus infection: Pathogenesis, prognosis and therapeutics. *Cytokine*, 2007, Vol. 39, pp. 50-62.
37. Wiegand J., Cornberg M., Aslan N., Schlaphoff V., Sarrazin C., Kubitschke A., Buggisch P., Ciner A., Jaeckel E., Manns M.P., Wedemeyer H. Fate and function of hepatitis-C-virus-specific T-cells during peginterferon-alpha2b therapy for acute hepatitis C. *Antivir. Ther.*, 2007, Vol. 12, no. 3, p. 303.
38. World Health Organization [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/en/>. Дата обращения: 13.11.2016. [World Health Organization [Electronic resource]. Access mode: <http://www.who.int/hepatitis/en/>. 13.11.2016].

Авторы:

Басина В.В. — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Арсентьева Н.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Бацунов О.К. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; кафедра иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Basina V.V., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Batsunov O.K., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Любимова Н.Е. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Семенов А.В. — к.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; кафедра иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Есауленко Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Lyubimova N.E., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Seroepidemiology, L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Semenov A.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Immunology and Virology of HIV infection, L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation; Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Esaulenko E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious Diseases in Adults and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; L. Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 30.10.2018
Отправлена на доработку 03.11.2018
Принята к печати 29.05.2018

Received 30.10.2018
Revision received 03.11.2018
Accepted 29.05.2018