МОНОЦИТЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Ольга Юрьевна Леплина, Марина Александровна Тихонова, Екатерина Яковлевна Шевела, Илона Валерьевна Меледина, Ольга Игоревна Желтова, Елена Рэмовна Черных

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии. 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

E-mail: oleplina@mail.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моноциты; вирусный цирроз печени; тяжесть заболевания; прогноз; ROC-анализ.

Введение. Вирусные гепатиты продолжают оставаться одной из ведущих причин цирроза печени (ЦП), патогенез которого связан с иммунными дисфункциями. Соответственно, изучение иммунных нарушений у пациентов с ЦП представляет несомненный интерес с точки зрения выявления новых мишеней и прогностических биомаркеров. Иммунные дисфункции при ЦП в значительной степени обусловлены клетками врожденного иммунитета, среди которых важная роль отводится моноцитами. В периферической крови моноциты представлены тремя субпопуляциями: классическими (кМо; $CD14^{++}CD16^{-}$), промежуточными (пМо; $CD14^{++}CD16^{+)}$ и неклассическими (нМо; $CD14^{+}CD16^{++)}$. Вовлечение моноцитов в патологический процесс при вирусных гепатитах подтверждается изменением их субпопуляционной структуры и функций. В то же время изменения численности и значимость субпопуляций моноцитов при вирусном ЦП остается практически не исследованной. Отсутствуют также данные о связи изменений в пуле циркулирующих моноцитов с тяжестью заболевания и характером прогрессии/ответом на терапию.

Цель исследования. Оценка прогностической значимости исследуемых субпопуляций моноцитов в качестве предиктора отдаленного ответа/прогрессии и тяжести ЦП вирусной этиологии.

Материалы и методы. Настоящее проспективное когортное исследование проводили в рамках фундаментальных и поисковых научных исследований на базе отделения иммунологии клиники иммунопатологии НИИФКИ. Исследуемую группу составил 31 пациент с вирусным ЦП в возрасте от 35 до 57 лет. Хронический гепатит С (HCV) как причина ЦП выявлялся у 19 пациентов, хронический гепатит В (HBV) — у 12 пациентов и в 8 случаях сочетался с гепатитом D. Репликация вируса в группе больных с HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП регистрировалась у 9 из 12 пациентов, в группе с HCV-инфекцией — у 12 из 19. Класс А по Child–Pugh выявлялся у 21 пациента, класс В у 9 пациентов и класс С у 1 пациента. Таким образом, доля больных с декомпенсированным ЦП (В+С) составила 32,3%. Контрольную группу составили 29 доноров (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 33 до 65 лет (Me=47,2). Оценку субпопуляций проводили по общепринятой методике с использованием PerCP, FITC- и PE-меченых моноклональных анти-HLA-DR, анти-CD14 и анти-CD16 антител, соответственно (BD PharMingen, США). Комплексное лечение пациентов включало стандартную базисную терапию и внутривенную инфузию аутологичных костномозговых клеток. Ответ на терапию оценивали через 12 месяцев.

Результаты. Пациенты с вирусным ЦП характеризовались достоверным увеличением доли пМо и нМо, тенденцией к снижению кМо и 2-кратным снижением индекса соотношения кМо/пМо. Указанные изменения выявлялись в группах как с HCV-, так и HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП и не зависели от репликации вируса, однако были наиболее выраженными у пациентов с большей тяжестью ЦП (класс В+С по шкале Child–Pugh). Вовлечение субпопуляций Мо в прогрессию заболевания при вирусном ЦП подтверждалась также наличием прямой корреляции балла Child–Pugh с относительным содержанием пМо ($rS=0,57$, $p=0,001$) и обратной корреляции с долей кМо ($rS=–0,35$; $p=0,059$) и индексом кМо/пМо ($rS=–0,56$, $p=0,01$). Схожие результаты получены при анализе корреляций с баллом MELD, который находился в прямой сопряженности с долей пМо ($rS=0,41$; $p=0,033$) и обратной — с индексом кМо/пМо ($rS=–0,40$; $p=0,039$).

При проведении повторного обследования пациентов через 12 месяцев после проведения комплексного лечения, включающего клеточную терапию, стабилизация или уменьшение тяжести заболевания (снижение балла Chaild–Pugh) регистрировались у 21 из 27 больных. Нарастание тяжести, свидетельствующее о прогрессии ЦП, было отмечено только у 6 пациентов (22% случаев). Прогрессия заболевания регистрировалась как у пациентов с компенсированной (n=3), так и декомпенсированной формой вирусного ЦП (n=3), т.е. не была связана с изначально большей тяжестью заболевания.

Ретроспективный анализ показал, что исходно пациенты с прогрессией заболевания характеризовались достоверно более высоким количеством пМо и двукратно меньшим индексом соотношения кМо/пМо. Проведение ROC-анализа продемонстрировало, что прогностические модели, основанные на оценке субпопуляций моноцитов и их соотношения у больных вирусным ЦП, характеризовались «хорошим» (для кМо), и «очень хорошим» (для пМо и индекса кМо/пМо) качеством прогноза при использовании в качестве предикторов прогрессии заболевания. Площадь под кривой для индекса кМо/пМо (AUC) составляла 0,89 и при значениях индекса<9,5 позволяла прогнозировать прогрессию с чувствительностью 83,3% и специфичностью 76,2%. Балл Child–Pugh и MELD оказались менее эффективными маркерами в качестве предикторов прогрессии ЦП после комплексной терапии в сравнении с индексом кМо/пМо.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание пМо и соотношение кМо/пМо у больных вирусным ЦП ассоциировано с тяжестью и отдаленным ответом на комплексное лечение.

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета по темам FGMN-2021-0003, (интернет-номер 1021062512015-4) и FGMN-2020-0002 (интернет-номер 1021032424289-2).