

# Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности

В.В. Басина<sup>✉1</sup>, А.А. Дземова<sup>1,2</sup>, Н.А. Арсентьева<sup>2</sup>, К.Е. Новак<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1,2</sup>, А.А. Тотолян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучение клинико-иммунологических особенностей течения хронического гепатита С (ХГС) у пациентов, имеющих неблагоприятный коморбидный фон.

**Материалы и методы.** В исследование включены 700 пациентов с ХГС, наблюдаемых в период с 2013 по 2019 г. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». Проведено сравнение иммунологических особенностей у 79 пациентов в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности, прицельно изучен иммунологический профиль (определены концентрации цитокинов/хемокинов: фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , CCL20/MIP-3 $\alpha$ , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC в плазме крови методом мультиплексного анализа) у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, патологией сердечно-сосудистой системы и эндокринными заболеваниями, проведено сравнение с показателями группы условно здоровых лиц.

**Результаты.** Коморбидность присутствовала у 63% пациентов с ХГС, среди которых мультиморбидность встречалась в 79,4%. Наиболее частыми сопутствующими патологиями стали заболевания желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы – 49% случаев, болезни органов кровообращения – 15,4% и патология органов эндокринной системы и обмена веществ – 13,9%. В группе пациентов с коморбидностью определены концентрации хемокинов CXCL9/MIG и CCL20/MIP-3 $\alpha$ , которые в 2 и 1,6 раза превышали таковые в группе без сопутствующих заболеваний ( $p=0,017$ ). Также оба данных показателя значительно превышали нормальные значения ( $p<0,05$ ). При проведении анализа профиля хемокинов у пациентов в различных подгруппах выявлено значительное превышение концентрации CCL20/MIP-3 $\alpha$  в подгруппе с эндокринными заболеваниями ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. Цитокиновый профиль показал высокие концентрации хемокинов CCL20/MIP-3 $\alpha$  и CXCL9/MIG в группе пациентов с сопутствующей патологией в сравнении с пациентами без нее и преобладание концентрации хемокина CCL20/MIP-3 $\alpha$  у больных с эндокринной патологией, в том числе с сахарным диабетом 1 и 2-го типа.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, коморбидный фон, иммунопатогенез, хемокины, сахарный диабет

**Для цитирования:** Басина В.В., Дземова А.А., Арсентьева Н.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Тотолян А.А. Клинико-иммунологический статус пациентов с хроническим гепатитом С на фоне коморбидности. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909

ORIGINAL ARTICLE

## Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity

Valentina V. Basina<sup>✉1</sup>, Aleksandra A. Dzemova<sup>1,2</sup>, Natalya A. Arsent'eva<sup>2</sup>, Kseniya E. Novak<sup>1</sup>, Elena V. Esaulenko<sup>1,2</sup>, Areg A. Totolyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the clinical and immunological features of the course of chronic hepatitis C (CHC) in patients with an unfavorable comorbid background.

**Materials and methods.** The study included 700 patients with CHC, followed up in the period from 2013 to 2019 in Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (St. Petersburg). A comparison of immunological features in 79 patients was carried out, depending on the presence or absence of comorbidity, the immunological profile (the concentrations of cytokines/chemokines were determined: tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , CCL20/MIP-3 $\alpha$ , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC in blood plasma by multiplex analysis) was specifically studied in persons with diseases of the gastrointestinal tract and pancreas, pathology of the cardiovascular system and endocrine diseases, compared with the indicators of a group of conventionally healthy individuals.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Басина Валентина Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: v.basina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8095-1428; Author ID: 738454738453

**Дземова Александра Андреевна** – ассистент каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, аспирант лаб. вирусных гепатитов ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3683-7860; SPIN-код: 6301-6604; Author ID: 738457

**Арсентьева Наталья Александровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2490-308X; SPIN-код: 7300-0182; Author ID: 232824

<sup>✉</sup> **Valentina V. Basina** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: v.basina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8095-1428; Author ID: 738454738453

**Aleksandra A. Dzemova** – Graduate Student, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dzemovaalexandra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3683-7860; SPIN code: 6301-6604; Author ID: 738457

**Natalya A. Arsent'eva** – Cand. Sci. (Biol.), Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: arsentieva\_n.a@bk.ru; ORCID: 0000-0003-2490-308X; SPIN code: 7300-0182; Author ID: 232824

**Results.** Comorbidity was present in 63% of patients with CHC, among whom multimorbidity was found in 79.4%. The most common comorbidities were diseases of the gastrointestinal tract and pancreas – 49% of cases, diseases of the circulatory system – 15.4%, and pathology of the endocrine system and metabolism – 13.9%. In the group of patients with comorbidity, the concentrations of the chemokines CXCL9/MIG and CCL20/MIP-3 $\alpha$  were determined, which were 2 and 1.6 times higher than those in the group without concomitant diseases ( $p=0.017$ ). Also, both of these indicators significantly exceeded normal values ( $p<0.05$ ). When analyzing the chemokine profile in patients in various subgroups, a significant excess of CCL20/MIP-3 $\alpha$  concentration was revealed in the subgroup with endocrine diseases ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with CHC have a high prevalence of comorbidity and multimorbidity. The cytokine profile showed high concentrations of CCL20/MIP-3 $\alpha$  and CXCL9/MIG chemokines in the group of patients with concomitant pathology in comparison with patients without it, and a predominance of the CCL20/MIP-3 $\alpha$  chemokine concentration in patients with endocrine pathology, including diabetes 1 and 2 type.

**Keywords:** chronic hepatitis C, comorbid background, immunopathogenesis, chemokines, diabetes mellitus

**For citation:** Basina VV, Dzemova AA, Arsent'eva NA, Novak KE, Esaulenko EV, Totolyan AA. Clinical and immunological status of patients with chronic hepatitis C on the background of comorbidity. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 428–433. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200909

## Введение

НСV-инфекция (инфекция, вызываемая вирусом гепатита С) относится к заболеваниям, не управляемым средствами специфической профилактики, и достигнуть ее элиминации возможно с расширением доступа к современной высокоэффективной противовирусной терапии, которая является мерой, ведущей к сокращению источников вирусного гепатита С (ВГС) [1]. В настоящее время подходы к этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС) изменились принципиально, эффективность препаратов прямого противовирусного действия превышает 85–96%. Однако часть пациентов, не достигших в ходе противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия устойчивого вирусологического ответа, имеют выраженную стадию фиброза печени и различный коморбидный фон [2]. Изучение иммунопатогенеза коморбидных состояний у пациентов с ХГС, их взаимное влияние являются целью научных исследований, направленных на оптимизацию тактики ведения и лечения больных.

Повреждение тканей печени при ХГС происходит как вследствие цитопатического действия вируса на гепатоциты, так и в результате реализации иммунного ответа организма человека. В большинстве случаев ни ранний врожденный, ни последующий адаптивный иммунный ответ не способны полностью элиминировать вирус, и инфекция переходит в хроническую форму. При вирусных инфекциях, включая НCV-инфекцию, именно хемокины регулируют иммунный ответ, способствуя миграции лейкоцитов в очаг воспаления, что способствует эрадикации вируса. Однако сохранение их повышенной экспрессии может вызвать повреждение тканей и поддерживать воспаление [3]. При патологии печени повышенная секреция хемокинов CCL20/MIP-3 $\alpha$ , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC, секретлируемых инфицированными гепатоцитами, эпителиальными и купферовскими клетками, преимущественно связана с ответом Т-хелперных клеток, цитотоксических лимфоцитов (CTL), NK-клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы CCR6 и CXCR3 [4, 5]. Блокировка и изменение экспрессии хемокиновых рецепторов и секреции хемокинов могут быть механизмом ускользания вируса, позволяющим избежать миграции специфических Т-клеток в печень.

Наличие коморбидной патологии у пациентов с ХГС приводит к увеличению секреции цитокинов и хемокинов [6]. Это ведет к активации цитотоксического клеточного иммунитета и, как следствие, к повреждению тканей печени, что заставляет задуматься о возможности регулировать содержание хемокинов и их рецепторов с помощью медикаментозной терапии. В этой связи изучение иммунологических показателей у пациентов с ХГС и наличием сопутствующей патологии является актуальным на данный момент.

**Цель исследования** – изучение клинико-иммунологических особенностей течения ХГС у пациентов, имеющих неблагоприятный коморбидный фон.

## Материалы и методы

В исследование включены 700 пациентов с ХГС, наблюдаемых в период с 2013 по 2019 г. в СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина». Диагноз ХГС подтвержден обнаружением антител к ВГС и РНК ВГС с учетом клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводили общий осмотр, выполняли биохимический анализ крови с оценкой уровня билирубина, активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспаратаминотрансферазы – АСТ), а также белковых фракций и клинического анализа крови. Молекулярно-биологическое и молекулярно-генетическое исследования включали определение вирусной нагрузки (ВН) и генотипа ВГС: тест-системы производства Abbot (США) с аналитической чувствительностью 30 МЕ/мл – для количественной реакции и 10 МЕ/мл – для качественной. Для оценки степени выраженности фибротических изменений в печени выполнялась транзиторная ультразвуковая эластометрия печени и/или определялся комплекс сывороточных биомаркеров оценки фиброза печени (ФиброТест).

Сопутствующие заболевания устанавливались на основании представленной медицинской документации, данных клинико-лабораторного обследования и консультативного осмотра врача-специалиста.

Изучение иммунологического профиля проведено у 79 пациентов. Определены концентрации цитокинов/хемокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), CCL20/MIP-3 $\alpha$ , CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10,

**Новак Ксения Егоровна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328; SPIN-код: 4026-3720; Author ID: 738453

**Эсауленко Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, зав. лаб. вирусных гепатитов ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993; SPIN-код: 6210-0424; Author ID: 486764

**Тотолян Арег Артемович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярной иммунологии, дир. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». E-mail: totolian@spbbaaci.ru; ORCID: 0000-0003-4571-8799; SPIN-код: 3369-8560; Author ID: 453433

**Kseniya E. Novak** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: kseniya.novak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9633-4328; SPIN code: 4026-3720; Author ID: 738453

**Elena V. Esaulenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: eve-gpmu@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3669-1993; SPIN code: 6210-0424; Author ID: 486764

**Areg A. Totolyan** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: totolian@spbbaaci.ru; ORCID: 0000-0003-4571-8799; SPIN code: 3369-8560; Author ID: 453433

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты с ХГС (n=700)	Пациенты с ХГС с наличием иммунологической характеристики (n=79)		
		с коморбидным фоном (n=40)	без коморбидного фона (n=39)	
Пол пациентов, м:ж	1:1,5	1,1:1	1,6:1	
Средний возраст пациентов, лет	46,3±12,8	48,7±8,6	46,5±9,44	
Уровень билирубина, мкмоль/л	18,5±10,3	18,6±13,5	17,2±11,8	
Активность АЛТ, МЕ/л	97,8±18,4	101±41,7	68,8±35,1	
Активность АСТ, МЕ/л	102,6±21,8	84,4±29,7	59,79±31,4	
Медиана ВН, МЕ/л	5,3×10 <sup>6</sup> (1,8×10 <sup>5</sup> /6,2×10 <sup>7</sup> )	4,6×10 <sup>5</sup> (2,8×10 <sup>5</sup> /1,7×10 <sup>6</sup> )	4,9×10 <sup>6</sup> (3,3×10 <sup>6</sup> /2,0×10 <sup>7</sup> )	
Генотип HCV, абс.	1b	361	36	29
	1a	30	1	1
	3a	241	2	8
	2	63	–	–
Смешанный, абс.	(1b+1a; 3a+2; 1b+3a)	5	1	1
Стадия фиброза (по METAVIR), абс.	F0	241	9	16
	F1	154	6	12
	F2	112	8	7
	F3	74	8	1
	F4	119	9	3

Таблица 2. Сравнительная характеристика концентраций цитокинов и хемокинов в плазме периферической крови у пациентов с ХГС с отягощенным коморбидным фоном и без него

Цитокины/хемокины	Концентрация в плазме крови, пг/мл				p*(M-W)
	ХГС с коморбидностью		ХГС без коморбидности		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
ФНО-α	12,2 (n=40)	8,2–17,1	13,1 (n=39)	7,8–16,7	0,79
ИФН-γ	3,8 (n=40)	2,3–6,2	3,4 (n=39)	3,2–10,9	0,37
CCL20/MIP-3α	28,9 (n=40)	17,1–38,2	18,2 (n=39)	11,4–30,9	0,007
CXCL9/MIG	2208,98 (n=40)	1060,7–4084,9	1101,79 (n=39)	698,6–2065,9	0,016
CXCL10/IP-10	1812,8 (n=40)	1643,7–3440,0	1687,0 (n=39)	1675,9–4219,3	0,63
CXCL11/ITAC	235,4 (n=40)	127,1–554,9	224,5 (n=39)	156,9–393,7	0,51

\*Достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Манна–Уитни.

CXCL11/ITAC – в плазме крови методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex) с использованием коммерческих тест-систем Milliplex MAP (Millipore) (США), согласно инструкциям производителя.

Пациенты разделены на две группы (1-я группа – 39 человек – пациенты с наличием сопутствующей патологии, 2-я группа – 40 человек – пациенты с отсутствием сопутствующей патологии). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты 1-й группы – с наличием сопутствующей патологии – также разделены на три группы сравнения: А – с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ); В – с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) и С – с эндокринными заболеваниями. Проведено сравнение их иммунологических показателей с показателями группы условно здоровых лиц (n=37), сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой, у которых отсутствовали любые клинико-лабораторные симптомы поражения печени, соматические и другие инфекционные заболевания.

Для статистической обработки использован пакет программ R, а для анализа данных сравнения групп – U-тест Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

На проведение данного исследования получено согласие локального Этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Все обследованные пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Возраст пациентов с диагнозом ХГС варьировал от 19 до 96 лет (средний возраст 46,3±12,8 года). Среди пациентов –

Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний у больных хроническим гепатитом.



280 (40%) мужчин и 420 (60%) женщин. Коморбидность присутствовала у 63% пациентов. Имела место положительная корреляция между возрастом и наличием одного сопутствующего заболевания или более ( $p=0,007$ ), а также между длительностью течения ХГС и наличием коморбидного фона ( $p=0,05$ ). Проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний (рис. 1).

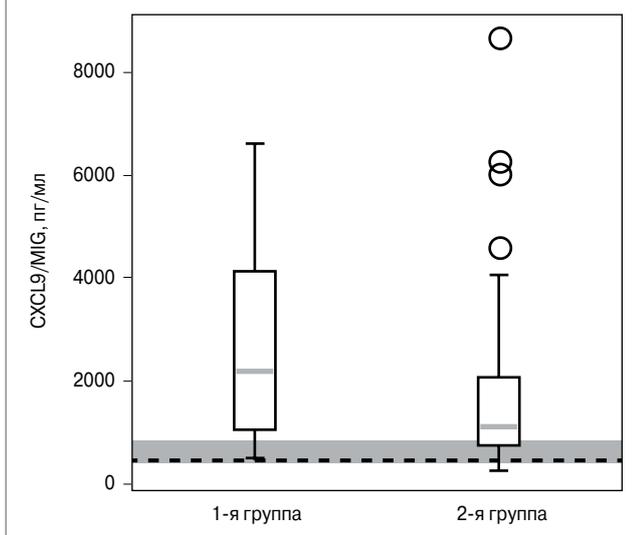
Наиболее часто встречающиеся сопутствующие патологии: заболевания ЖКТ и ПЖ – 30% случаев, скрытый гепатит В – 19%, болезни органов кровообращения – 15,4%

**Таблица 3. Сравнительная характеристика концентраций цитокинов и хемокинов в плазме периферической крови у пациентов с ХГС с отягощенным коморбидным фоном и без него**

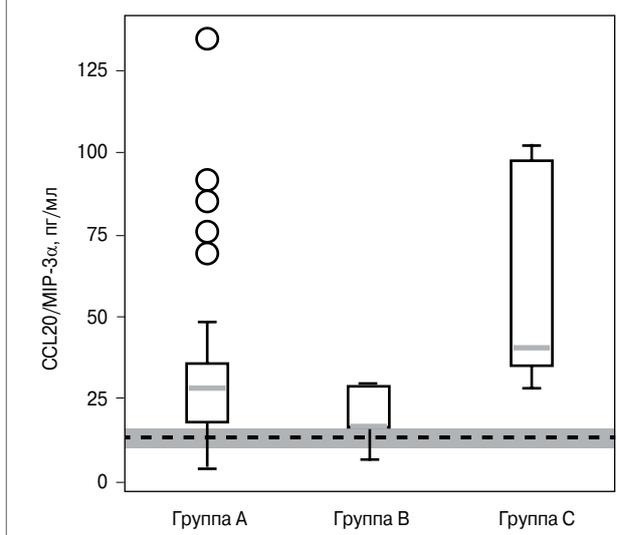
Цитокины/ хемокины	Концентрация в плазме крови, пг/мл						p*(К-У)
	Группа А		Группа В		Группа С		
	Ме	Q1-Q3	Ме	Q1-Q3	Ме	Q1-Q3	
CCL20/MIP-3α	28,5 (n=30)	17,8-35,7	16,5 (n=5)	16,5-28,9	40,7 (n=5)	34,9-97,1	0,05

\*Достоверность изменения этих показателей, рассчитанная по трем временным точкам методом Краскела-Уоллиса.

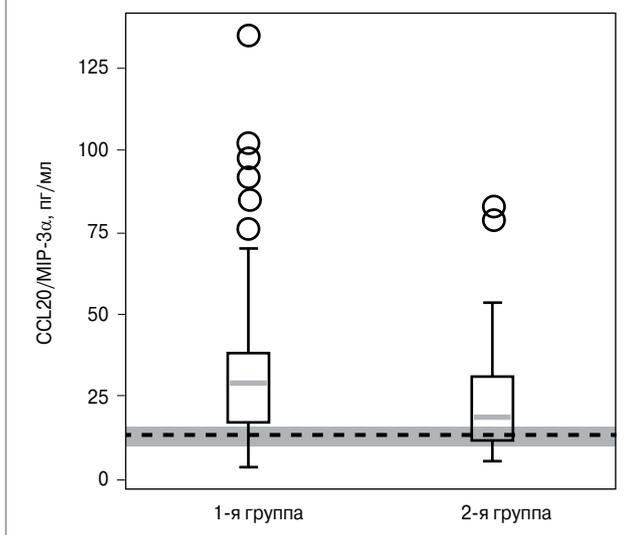
**Рис. 2. Сравнение концентраций хемокина CXCL9/MIG в группах пациентов с ХГС, отягощенных коморбидностью и нет.**



**Рис. 4. Сравнение концентрации CCL20/MIP-3α в группах пациентов с ХГС, отягощенных различным коморбидным фоном.**



**Рис. 3. Сравнение концентраций хемокина CCL20/MIP-3α в группах пациентов с ХГС, отягощенных коморбидностью и нет.**



При сравнении групп пациентов с наличием сопутствующей патологии и без нее обнаружены достоверно значимые различия между концентрацией хемокина CXCL9/MIG ( $p=0,017$ ); рис. 2, и хемокина CCL20/MIP-3α ( $p=0,0074$ ); рис. 3. В 1-й группе медианные значения для хемокина CXCL9/MIG составили 2208,98 пк/мл [1060,66; 4084,87], что в 2 раза превышало показатели во 2-й группе, составляющие 1101,79 пк/мл [698,58; 2065,92], а также превышали медианы в группе здоровых доноров в 4,9 и 2,5 раза для 1 и 2-й группы соответственно.

В исследовании обнаружено, что в 1-й группе медианные значения для хемокина CCL20/MIP-3α составили 28,9 пк/мл [17,16; 38,17], что в 1,6 раза превышало показатели во 2-й группе, составляющие 18,2 пк/мл [11,37; 30,95], а также превышали медианы в группе здоровых доноров в 2,2 и 1,4 раза для 1 и 2-й группы соответственно.

В ходе сравнения концентраций цитокинов/хемокинов в периферической крови пациентов с различными вариантами коморбидного фона также выявлены достоверные различия по CCL20/MIP-3α, представленные в табл. 3.

В результате проведения сравнительного анализа концентраций цитокинов/хемокинов в трех группах пациентов с различной коморбидностью выявлено достоверно значимое преобладание концентрации хемокина CCL20/MIP-3α в группе с эндокринной патологией (преимущественно сахарный диабет – СД 1 и 2-го типа;  $p=0,05$ ); рис. 4.

и патология органов эндокринной системы и обмена веществ – 13,9%.

Среди пациентов с ХГС, имеющих сопутствующие заболевания, 79,4% обладали двумя и более патологиями. Наиболее часто выявлены сочетания патологий ССС и эндокринных заболеваний – 64%, болезней ЖКТ, ПЖ и ССС – 37%.

В ходе проведения сравнения концентраций цитокинов/хемокинов у пациентов с ХГС в группах с сопутствующим коморбидным фоном и без него выявлены различия по нескольким показателям, которые представлены в табл. 2.

**Обсуждение**

Распространенность коморбидной патологии в нашем исследовании выявлена у 63% пациентов с ХГС, также в 1/2 случаев имела место мультиморбидность. В ряде научных наблюдений отмечается более высокая распространенность как коморбидности, так и мультиморбидности у пациентов с ХГС в сравнении с общей популяцией [7, 8]. Существует много сообщений о более высокой летальности у пациентов с ХГС при наличии различной сопутствующей патологии [9, 10].

Остро поднимаются вопросы о сложных иммунологических механизмах взаимодействия между ХГС и различными неинфекционными хроническими заболеваниями для оптимизации тактики лечения пациентов [11].

ХГС является фактором риска развития заболеваний ССС, так как ВГС активизирует системное воспаление и оксидантный стресс, что обуславливает развитие атеросклеротических изменений [12]. Результаты исследований ряда авторов предполагают потенциальную связь между ХГС и риском развития субклинических и клинических форм заболеваний ССС [13].

Одним из часто обсуждаемых коморбидных заболеваний являются СД как 1-го, так и 2-го типа и иммунопатогенез взаимодействия ХГС и СД. В нашем исследовании обнаружены большие концентрации хемокина CXCL9/MIG, являющегося лигандом CXCR3+, у пациентов с ХГС в сравнении с условно здоровыми лицами, а также двукратное преобладание данного показателя в группе больных с наличием сопутствующих заболеваний, в том числе и СД 1 и 2-го типа, в сравнении с группой без таковых. В статье зарубежных исследователей имеются сообщения о том, что именно хемокин CXCL9/MIG играет решающую роль в деструкции  $\beta$ -клеток ткани ПЖ у пациентов, страдающих СД как 1-го, так и 2-го типа, и участвует в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний [14]. В сообщении D. Gonnella хемокин CXCL9/MIG предложен на роль прогностического маркера развития СД 1-го типа у пациентов с ХГС, а также рассматриваются такие потенциальные подходы к терапии СД 1-го типа, как блокировка экспрессии CXCL9/MIG в начале заболевания [14]. В нашем исследовании не обнаружено достоверных различий концентрации хемокина CXCL10/IP-10 у пациентов с наличием сопутствующей патологии при ХГС и с ее отсутствием. Но в литературных источниках имеются сообщения о том, что один из лигандов CXCR3+ рецептора – хемокин CXCL10/IP-10, индуцируемый ИФН- $\gamma$ , играет важную роль в развитии ХГС и аутоиммунных заболеваний. В ходе течения ХГС у пациентов с СД 1-го типа наблюдалось увеличение концентраций CXCL10/IP-10, которое в свою очередь вызывает недостаточность продуцирующих инсулин клеток. Рассматривается возможность подавления синтеза хемокина CXCL10/IP-10 при впервые возникшем СД 1-го типа у пациентов с ХГС как один из подходов к терапии СД [15]. А в статье A. Sogado и соавт. [16] помимо сведений о том, что CXCL10/IP-10 провоцирует разрушение  $\beta$ -клеток ПЖ при СД 1-го типа, высказывается предположение, что он может быть предложен в качестве кандидата на роль прогностического маркера СД 1-го типа. Также имеются сведения о роли хемокина CXCL10/IP-10 в развитии псориаза у пациентов с ХГС. Лимфоциты, экспрессирующие CXCR3+ рецепторы хемокинов, и хемокин CXCL10/IP-10 обнаружены в кератиноцитах и дермальном инфильтрате в активных псориазных бляшках, а при успешном лечении псориаза снижалась экспрессия CXCL10/IP-10 [17]. Наиболее широко изучены концентрации цитокинов/хемокинов у больных ХГС при наличии различных сопутствующих заболеваний в статье [18], где показано значение хемокина CXCL10/IP-10 и лимфоцитов с CXCR3+ рецептором в иммунопатогенезе при развитии таких коморбидных патологий, как СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, псориаз, системная красная волчанка, смешанная криоглобулинемия, синдром Шегрена. В ходе данного исследования разница концентраций ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в группах пациентов с коморбидностью при ХГС и ее отсутствием не выявлена. Однако по данным литературных источников зафиксирована корреляционная связь между ФНО- $\alpha$ , CXCL10/IP-10 и инсулинорезистентностью при ХГС [19], а в сообщении С.-Н. Hung и соавт. говорится о связи ФНО- $\alpha$  и интерлейкина (ИЛ)-6 с инсулинорезистентностью [20]. Существуют научные данные о роли в формировании

СД 2-го типа при ХГС комплекса воспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , которые могут быть определены в прогностические факторы СД 2-го типа [21].

## Заключение

Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. Среди выявленной сопутствующей патологии в обследуемой группе пациентов преобладали болезни желчевыводящих путей и ПЖ, также часто встречались болезни ССС и эндокринная патология.

В группе пациентов с наличием сопутствующей патологии обнаружены биомаркеры воспалительного процесса – хемокины: CXCL9/MIG, CCL20/MIP-3 $\alpha$ , – в 2 и 1,6 раза превышающие данные показатели в группе пациентов без сопутствующей патологии, и в 4,9 и 2,5 раза больше, чем в группе условно здоровых лиц. При сравнении различных групп коморбидного фона выявлено преобладание концентраций хемокина CCL20/MIP-3 $\alpha$  у пациентов с эндокринной патологией с преобладанием СД 1 и 2-го типа.

Данные наблюдения могут быть показателем взаимного влияния ХГС и коморбидного фона и требуют более подробного изучения в дальнейшем с целью обоснования возможности применения иммунокорректирующей терапии наряду с этиотропной.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
2. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., и др. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. *Мед. алфавит.* 2021;1:66-70 [Esaulenko EV, Novak KE, Basina VV, et al. Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection. *Medical alphabet.* 2021;1:66-70 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70
3. Heydtmann M, Adams DH. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection. *Hepatology.* 2009;49(2):676-88. DOI:10.1002/hep.22763
4. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., и др. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Рос. иммунологический журн.* 2015;9(18):83-92 [Arsent'eva NA, Semenov AV, Lyubimova NE, et al. Soderzhanie citokinov i hemokinov v plazme krvi bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal.* 2015;9(18):83-92 (in Russian)].
5. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., и др. Хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и их лиганды в печени и крови больных хроническим вирусным гепатитом С. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2015;160(8):218-22 [Arsent'eva NA, Semenov AV, Lyubimova NE, et al. Hemokinovye receptory CXCR3 i CCR6 i ih ligandy v pecheni i krvi bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny.* 2015;160(8):218-22 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2019-4-617-632
6. Larrubia J, Benito-Martinez S, Calvino M, et al. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2008;14(47):7149-59. DOI:10.3748/wjg.14.7149
7. Cooper C, Galanakis C, Donelle J, et al. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:712. DOI:10.1186/s12879-019-4315-6
8. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014;61(1):69-78. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.003
9. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. *Педиатр.* 2011;11(2):47-52 [Novak KE. Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology. *Pediatrician.* 2011;11(2):47-52 (in Russian)].
10. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Трансплантация в детском возрасте и у взрослых. *Педиатр.* 2015;6(3):98-103 [Esaulenko EV, Sukhoruk AA. Liver transplantation in children and adult. *Pediatrician.* 2015;6(3):98-103 (in Russian)].
11. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. HCV Extra hepatic manifestations. *J Clin Trans Hepatol.* 2019;7(2):172-82. DOI:10.14218/JCTH.2018.00049
12. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1109-16. DOI:10.1111/apt.14976

13. McPherson S, Gosrani S, Hogg S, et al. Increased cardiovascular risk and reduced quality of life are highly prevalent among individuals with hepatitis C. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):000470. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000470
14. Gonnella D. Type 1 diabetes and MIG. *Clin Ther.* 2019;170(6):465-71. DOI:10.7417/CT.2019.2177
15. Antonelli A, Ferrari S, Corrado A, et al. CXCR3, CXCL10 and type 1 diabetes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(1):57-65. DOI:10.1016/j.cytogfr.2014.01.006
16. Corrado A, Ferrari S, Ferri C, et al. Type 1 diabetes and (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 chemokine. *Clin Ther.* 2014;165(2):181-5. DOI:10.7471/CT.2014.1706
17. Ferrari S, Ruffilli I, Colaci M, et al. CXCL10 in psoriasis. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):349-54. DOI:10.1016/j.advms.2015.07.011
18. Antonelli A, Ferrari S, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13(3):272-80. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.010
19. Sayed-Ahmed L, Kotb N, El-Serogy H, et al. TNF-alpha and CXCL-10 correlation with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Egypt J Immunol.* 2010;17(1):101-11
20. Hung C-H, Lee C-M, Lu S-N. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(5):525-33. DOI:10.1586/eri.11.33
21. Liu C, Feng X, Li Q, et al. TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86:100-9. DOI:10.1016/j.cyto.2016.06.028

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 04.04.2021

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU