

СУБПОПУЛЯЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МОНОЦИТОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, И.В. Меледина, О.И. Желтова, Е.Я. Шевела,
А.А. Останин, Е.Р. Черных

ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Вирусные гепатиты остаются одной из ведущих причин развития цирроза печени (ЦП). Моноциты, способные мигрировать в печень и участвовать в процессах воспаления и фиброгенеза, играют важную роль в патогенезе ЦП, что подтверждается сопряженностью отдельных субпопуляций моноцитов с тяжестью заболевания и летальностью при алкогольном и билиарном ЦП. Однако при вирусном ЦП патогенетическая и прогностическая значимость моноцитов остается малоизученной. Целью работы стало изучение нарушений в популяции циркулирующих моноцитов, включая классические (CD14⁺⁺CD16⁻, кМо), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺, пМо) и неклассические моноциты (CD14⁺CD16⁺⁺, нМо) у больных вирусным ЦП, а также сопряженности этих субпопуляций с характеристиками вируса, тяжестью и прогрессией ЦП через 12 мес. после комплексной терапии. По сравнению с донорами, у больных вирусным ЦП выявлено достоверное возрастание пМо и нМо, тенденция к снижению кМо и двукратное уменьшение индекса кМо/пМо. Эти изменения не зависели от типа вирусной инфекции (HCV против HBV/HDV) и репликации вируса (репликация против интегративной фазы), однако ассоциировались с тяжестью ЦП. Так, содержание пМо прямо коррелировало с лабораторными индикаторами печеночной недостаточности, баллом Чайлда–Пью ($r_s = 0,57$; $p = 0,001$) и MELD ($r_s = 0,41$; $p = 0,033$). ROC-анализ показал, что кМо/пМо-индекс при значениях $< 9,5$ прогнозирует риск прогрессии ЦП с чувствительностью 83,3% и специфичностью 76,2%. Возрастание пМо, нМо и снижение индекса кМо/пМо наблюдалось также при алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП. Однако в этом случае тяжесть ЦП обратно коррелировала с субпопуляциями CD16⁺-моноцитов, в частности с долей пМо и нМо, соответственно, при алкогольном и билиарном ЦП, свидетельствуя о протективной роли этих субпопуляций. Таким образом, при вирусном ЦП изменения структуры циркулирующих моноцитов в сторону увеличения пМо и нМо и снижения кМо не связано с типом и репликацией вируса; в отличие от алкогольного и билиарного ЦП содержание пМо прямо коррелирует с индикаторами печеночных повреждений и тяжестью ЦП; индекс кМо/пМо является биомаркером ответа на терапию/прогрессии заболевания.

Ключевые слова: субпопуляции моноцитов, вирусный цирроз печени, тяжесть заболевания, прогноз, ROC-анализ.

Адрес для переписки:

Леплина Ольга Юрьевна
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунологии.
Тел.: 8 (383) 228-21-01. Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: oleplina@mail.ru; ct_lab@mail.ru

Contacts:

Olga Yu. Leplina
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14,
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.
Phone: +7 (383) 228-21-01. Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: oleplina@mail.ru; ct_lab@mail.ru

Для цитирования:

Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Меледина И.В., Желтова О.И.,
Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Субпопуляции циркулирующих
моноцитов как потенциальные биомаркеры тяжести заболевания
у больных вирусным циррозом печени // Инфекция и иммунитет. 2022.
Т. 12, № 3. С. 475–485. doi: 10.15789/2220-7619-CMS-1810

Citation:

Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Meledina I.V., Zheltova O.I., Shevela E.Ya.,
Ostanin A.A., Chernykh E.R. Topical issues of clinical symptoms and
diagnostics of septic shock // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 475–485. doi: 10.15789/2220-
7619-CMS-1810

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (FGMN-2021-0003, интернет-номер 1021062512015-4) и поисковых научных исследований (FGMN-2020-0002, интернет-номер 1021032424289-2).

The work was carried out at the expense of the federal budget for basic scientific research (FGMN-2021-0003, Internet number 1021062512015-4) and exploratory scientific research (FGMN-2020-0002, Internet number 1021032424289-2).

TOPICAL ISSUES OF CLINICAL SYMPTOMS AND DIAGNOSTICS OF SEPTIC SHOCK

Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Meledina I.V., Zheltova O.I., Shevela E.Ya., Ostanin A.A., Chernykh E.R.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Viral hepatitis remains the most common cause of liver cirrhosis (LC). Monocytes, capable of migrating to the liver and participating in inflammation and fibrogenesis, play an important role in the LC pathogenesis as confirmed by the association of certain monocyte subsets with the disease severity and mortality in alcoholic and biliary LC. However, the clinical and prognostic relevance of monocytes in viral LC remains poorly investigated. This study was aimed to investigate the disturbances in circulating monocytes including classical (CD14⁺CD16⁻, cMo), intermediate (CD14⁺CD16⁺, iMo) and non-classical monocytes (CD14⁺CD16⁺⁺, nMo) in patients with viral LC, as well as their correlation with viral characteristics, LC severity and progression of the disease 12 months after combination therapy. A significant increase in iMo and nMo, cMo level tended to decrease, and a two-fold decline in cMo/iMo ratio was revealed in patients with viral LC vs. healthy donors. These changes in monocyte pattern did not depend on the type of virus (HCV vs HBV/HDV) or its replication (replication vs the integrative phase), but were associated with the LC severity. The iMo level was positively correlated with laboratory indicators of liver damage, Child–Pugh ($r_s = 0.57$; $P = 0.001$) and MELD score ($r_s = 0.41$; $P = 0.033$). ROC analysis showed that the cMo/iMo ratio at < 9.5 allowed to predict the risk of LC progression with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 76.2%. Of note, in comparison groups patients with alcoholic or biliary/autoimmune LC also demonstrated increased frequencies in iMo and nMo and decreased cMo/iMo ratio. However, in this case, the LC severity was negatively correlated with CD16⁺monocytes, particularly with the iMo and nMo subset, respectively, in alcoholic and biliary LC, evidencing the protective role of such cell subsets. Thus in viral LC the changes in circulating monocyte profile to increased iMo and nMo as well as decreased cMo are not associated with the virus type and replication; in contrast to the alcoholic and biliary/autoimmune LC, the level of iMo directly correlates with the indicators of liver damage and LC severity; cMo/iMo ratio is a biomarker of therapy response/disease progression.

Key words: *monocyte subsets, viral liver cirrhosis, disease severity, prognosis, ROC-analysis.*

Введение

Цирроз печени (ЦП) является тяжелым бременем для здоровья населения во всем мире в связи с ростом заболеваемости, потерей трудоспособности, высокой смертностью и большими затратами на лечение. По данным систематического анализа, в 2017 г. в мире ЦП стал причиной смерти более чем 1,3 млрд пациентов. При этом, несмотря на наличие эффективных методов профилактики и лечения инфекций, обусловленных вирусом гепатита В (HBV) и С (HCV), вирусные гепатиты по-прежнему остаются ведущими причинами развития цирроза печени и его осложнений. Так, в структуре смертности 55% приходится на ЦП вирусной этиологии [7].

В свете современных представлений ЦП рассматривается как мультисистемное заболевание, в патогенезе которого центральную роль играют иммунные дисфункции. Согласно этой концепции, нарушения в иммунной системе на стадиях компенсированного ЦП (независимо от его этиологии) проявляются избыточным воспалением, обусловленным высвобождением молекул опасности (DAMPs) из поврежденных гепатоцитов. По мере прогрессии и декомпенсации заболевания, ассоциированных с транслокацией кишечной флоры, провоспалительный ответ сменяется противовоспалительным ответом с развитием иммунодепрессии, манифестирующей в виде «иммунологического паралича» на стадии быстрого развития печеночной недостаточности [2]. Учитывая этот факт, изучение

иммунных нарушений у пациентов ЦП является неперемным условием для выявления новых мишеней и прогностических биомаркеров.

Иммунные дисфункции при ЦП во многом обусловлены клетками врожденного иммунитета. Среди них большое значение уделяется моноцитам, участвующим в защите от патогенов, воспалении и фиброгенезе [3, 13]. Циркулирующие моноциты представляют гетерогенную и крайне пластичную популяцию миелоидных клеток, выполняют множество функций (антигенпрезентирующую, регуляторную, цитотоксическую, репаративную) и являются источником макрофагов и дендритных клеток [3]. В периферической крови моноциты представлены 3 субпопуляциями — классическими (кМо; CD14⁺CD16⁻), промежуточными (пМо; CD14⁺CD16⁺) и неклассическими (нМо; CD14⁺CD16⁺⁺) [18]. Указанные субпопуляции характеризуются не только фенотипическими, но и функциональными различиями — профилем/уровнем экспрессируемых цитокинов и хемокиновых рецепторов, способностью к дифференцировке (в макрофаги, дендритные клетки и остеокласты), а также функциональной активностью дифференцированных из моноцитов клеток [9, 16].

Вовлечение моноцитов в патологический процесс подтверждается изменением их субпопуляционной структуры, в частности возрастанием доли CD16⁺-моноцитов, выявленной способностью CD16⁺-моноцитов мигрировать в печень и модулировать процессы воспаления

и фиброгенеза [10], а также ассоциацией CD16⁺-моноцитов с выраженностью печеночных повреждений, прогрессией заболевания и риском летального исхода [3, 4]. Однако исследования в этом направлении немногочисленны и данные о причастности отдельных субпопуляций CD16⁺-моноцитов к прогрессии ЦП неоднозначны. Так, если по данным одних авторов профиброгенная активность характерна для пМо [10, 19], то по данным других свойственна нМо [6, 11]. Противоречивые результаты имеются также в отношении сопряженности CD16⁺-моноцитов с прогрессией заболевания, которая может быть как прямой [11], так и обратной [4].

Следует отметить, что одним из ограничений этих исследований было то, что субпопуляции моноцитов и их клиническая значимость оценивались либо в выборках пациентов со смешанной этиологией ЦП, либо в когортах пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), включающих, наряду с ЦП, больных хроническими гепатитами на различных стадиях фиброза. Соответственно, сведения об изменениях численности и значимости субпопуляций моноцитов при вирусном ЦП, в том числе у пациентов с HCV- и HVB-ассоциированным ЦП до настоящего времени отсутствуют.

Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка структуры циркулирующего пула моноцитов у больных ЦП вирусной этиологии и анализ сопряженности между содержанием отдельных субпопуляций моноцитов с выраженностью поражения печени и тяжестью заболевания в сравнении с токсическим и билиарным/аутоиммунным ЦП.

Материалы и методы

Настоящее проспективное когортное исследование проводили в рамках фундаментальных и поисковых научных исследований. Последовательно отбирали пациентов с ЦП вирусной этиологии (обоих полов, в возрасте от 18 до 70 лет), прошедших обследование и лечение на базе отделения иммунологии клиники иммунопатологии НИИФКИ в период с сентября 2018 г. по июнь 2020 г. Диагноз ЦП базировался на результатах гистологического исследования, а также комплекса клинических, лабораторных и радиологических данных у пациентов с явными признаками портальной гипертензии. Гепатит С диагностировали по наличию анти-HCV-антител и HCV-РНК; гепатит В — при выявлении HBsAg; гепатит D — по выявлению HBsAg и анти-HDV-антител; микстинфекция — при одновременном выявлении гепатита С и В или В+D. Критериями исключения являлось одновременное участие в другом клиническом исследовании, несоответствие

критериям включения, активный алкоголизм и/или употребление наркотических средств, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания легких и сердца, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, наличие гепатоцеллюлярной карциномы или других онкологических заболеваний, острые инфекции, тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, психические нарушения, беременность, неспособность пациента подписать информированное согласие. Пациенты на момент обследования не получали противовирусной терапии. Степень тяжести ЦП оценивали по шкале Чайлда–Пью и MELD (шкала прогнозирования выживаемости пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени). В группы сравнения вошли пациенты с алкогольным ЦП и билиарным/аутоиммунным ЦП. Контрольную группу составили 29 сопоставимых по полу и возрасту доноров крови. Исследования проводились после получения от всех участников письменного информированного согласия и были одобрены решением локального этического комитета НИИФКИ.

Общелабораторные тесты проводили стандартно с использованием сертифицированного оборудования. При поступлении у всех пациентов забирали венозную кровь для иммунологических исследований. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли методом центрифугирования гепаринизированной крови в градиенте плотности фиколла-верографина ($\rho = 1,078$). Лизис эритроцитов при необходимости проводили раствором VersaLyse (Beckman Coulter, Франция) в соответствии с инструкцией. Оценка кМо (CD14⁺⁺CD16⁻), пМо (CD14⁺⁺CD16⁺) и нМо (CD14⁺CD16⁺⁺) 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 (с учетом класса ЦП) и внутривенную инфузию аутологичных костномозговых клеток, как описано ранее [15]. Ответ на терапию оценивали через 12 мес. Отсутствие изменений балла Чайлда–Пью (стабилизация) у пациентов с исходно прогрессирующим ЦП или снижение балла по шкале Чайлда–Пью (уменьшение тяжести ЦП) расценивали как наличие клинического ответа, возрастание балла Чайлда–Пью через 12 мес. или летальный исход в течении 12 мес. — как отсутствие ответа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианных значений (Me) и квартильного диапазона (LQ–UQ, 25–75% квартили). Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали непараметри-

ческие критерии: U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена (Rs). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. ROC-анализ для оценки прогностической значимости потенциальных предикторов ответа проводили с использованием программы GraphPad 5.0.

Результаты

Характеристика пациентов

Исследуемую группу составил 31 пациент с вирусным ЦП в возрасте от 35 до 57 лет (табл. 1). Хронический гепатит С в качестве причины ЦП был диагностирован у 19 пациентов. В этой подгруппе генотип 1b выявлялся у 10 и генотип 3a —

Таблица 1. Характеристика больных ЦП

Table 1. Characteristics of LC patients

Параметры Parameters	Исследуемая группа (вирусный ЦП) Study group (viral LC)	Группы сравнения Comparison groups	
		Алкогольный ЦП Alcoholic LC	Билиарный/ Аутоиммунный ЦП Biliary/Autoimmune LC
Количество пациентов Number of patients	31	7	13
Возраст (Me; min–max), лет Age, years	48 (35–57)	57 (48–62)	55 (44–60)
Пол, М/Ж Sex, M/F	22/9	5/2	1/12
Шкала Чайлда–Пью/Child–Pugh scale (Me; LQ–UQ)	6,0 (6,0–7,0)	7,0 (6,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)
Шкала Чайлда–Пью/Child–Pugh scale A, n (%)	21/31 (67,7%)	3/7 (42,8%)	7/13 (53,8%)
Шкала Чайлда–Пью/Child–Pugh scale B, n (%)	9/31 (29,0%)	3/7 (42,8%)	6/13 (46,2%)
Шкала Чайлда–Пью/Child–Pugh scale C, n (%)	1/31 (3,3%)	1/7 (14,4%)	0/13 (0%)
Шкала Чайлда–Пью/Child–Pugh scale B+C, n (%)	10/31(32,3%)	4/7 (57,2%)	6/13 (46,2%)
MELD (Me; LQ–UQ)	12,0 (9,6–13,3)	13,0 (10,0–16,0)	12,5 (8,6–16,0)

Таблица 2. Характеристика моноцитарного звена у больных ЦП в исследуемой группе, в группах сравнения и у здоровых доноров

Table 2. Monocyte lineage characteristics in LC patients from study group, comparison groups and healthy donors

Группы Groups		n	Лейкоциты Leukocytes	Моноциты Monocytes		ЛМИ LMI
			$\times 10^9/l$	%	$\times 10^9/l$	
1	Доноры/Donors	n = 29	6,1 (5,2–7,6)	7,1 (6,5–8,2)	0,35 (0,3–0,4)	4,3 (3,4–5,5)
Вирусный ЦП (Viral LC)						
2	Общая группа Total group	n = 31	4,1(3,3–5,7) p = 0,045	10,4 (8,1–13) p = 0,00001	0,44 (0,32–0,52) p = 0,13	3,8 (2,7–4,7) p = 0,01
3	НСV	n = 17	4,4 (3,7–5,2) p = 0,049	10,7 (8,3–14) p = 0,0009	0,46 (0,34–0,63) p = 0,17	4,1 (2,7–4,9) p = 0,043
4	НВV/HDV	n = 12	4,0 (3,1–5,0) p = 0,006	10,4 (8,1–12) p = 0,0003	0,38 (0,32–0,4) p = 0,76	3,8 (2,9–4,7) p = 0,023
Группы сравнения/Comparison groups						
5	Алкогольный ЦП Alcoholic LC	n = 7	4,7 (3,3–5,7) p = 0,07	12,3 (9,9–16) p = 0,0006	0,50 (0,28–0,76) p = 0,5	2,7 (2,3–4,4) p = 0,02
6	Билиарный/аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC	n = 13	4,8 (3,6–6,2) p = 0,02	11,7 (8,8–14) p = 0,009	0,39 (0,31–0,49) p = 0,33	3,9 (2,7–4,4) p = 0,008
P _(3–4)			0,12	0,54	0,16	0,82
P _(2–5)			0,91	0,23	0,48	0,26
P _(2–6)			0,43	0,74	0,79	0,89

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). ЛМИ — лимфоцитарно-моноцитарный индекс, P — достоверность различий между донорами и больными, P_(3–4, 2–5, 2–6) — достоверность различий между группами больных ЦП, U-критерий Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ–UQ). LMI — lymphocyte-monocytic index, P — the significance of differences between donors and patients, P_(3–4, 2–5, 2–6) — the significance of differences between groups of LC patients, Mann–Whitney U-test.

у 7 пациентов. В 2 случаях определить генотип не представлялось возможным. Репликация вируса при HCV-ассоциированном ЦП выявлялась у 4 из 19 пациентов. Хронический гепатит В как причина ЦП был диагностирован у 12 пациентов и в 8 случаях сочетался с гепатитом D. Репликация вируса у больных с HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП регистрировалась у 9 из 12 пациентов. Группы сравнения были представлены пациентами с алкогольным ЦП (n = 7), а также билиарным/аутоиммунным ЦП (n = 13), причиной которого у 9 пациентов являлся первичный билиарный цирроз и у 4 — аутоиммунный гепатит. Контрольную группу составили 29 доноров (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 33 до 65 лет (Me = 47,2).

В соответствии с классификацией ЦП по Чайлду–Пью, класс А в исследуемой группе выявлялся у 21 (67,7%), класс В — у 9 (29,0%) и класс С — у 1 (3,3%) пациента. Таким образом доля больных с декомпенсированным ЦП (В+С) составила 32,3%. В группах сравнения количество пациентов с декомпенсированным ЦП было несколько выше (57,2 и 46,2% при алкогольном и билиарном/аутоиммунном

ЦП соответственно), но эти различия не были статистически значимы. Больные ЦП в сформированных группах были также сопоставимы по медианным значениям балла Чайлда–Пью и MELD. Единственным и вполне ожидаемым различием было превалирование пациентов женского пола среди больных с билиарным/аутоиммунным ЦП.

Моноциты и их субпопуляции у больных вирусным ЦП

Пациенты с вирусным ЦП характеризовались повышенным процентным содержанием моноцитов в периферической крови (табл. 2) в сравнении с контрольной группой доноров и, учитывая лимфопению, сниженным лимфоцитарно-моноцитарным индексом. Эти изменения регистрировались как у больных с HCV-, так и HBV/HDV-инфекцией, а также выявлялись в группах сравнения — при алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП с наибольшей выраженностью при алкогольном ЦП. Возрастание абсолютного количества моноцитов при вирусном ЦП, как и в группах сравнения, в силу лейкопении не достигало статистической значимости.

Таблица 3. Субпопуляции моноцитов у больных ЦП в исследуемой группе, группах сравнения и здоровых доноров

Table 3. Monocyte subsets in LC patients from study group, comparison groups and healthy donors

Группы Groups		Субпопуляции моноцитов, % Monocyte subsets, %			Соотношение кМо/пМо cMo/iMo ratio	
		кМо cMo	пМо iMo	нМо nMo		
1	Доноры/Donors	n = 22	89 (83–91)	4,0 (3,0–5,0)	2,0 (1,0–3,0)	22 (16–39)
Вирусный ЦП/Viral LC						
2	Общая группа/Total group	n = 31	85 (81–90) p = 0,25	8,0 (5,0–12,0) p = 0,000008	2,5 (2,0–4,0) p = 0,01	10,0 (7,3–18,0) p = 0,00007
3	HCV	n = 17	87 (81–90) p = 0,7	8,0 (5,0–10,0) p = 0,0002	2,4 (2,0–3,0) p = 0,039	11,0 (9,1–19,0) p = 0,0004
4	HBV/HDV	n = 12	84 (82–90) p = 0,16	8,5 (5,1–12,0) p = 0,003	3,5 (1,7–4,0) p = 0,047	9,8 (7,1–17,0) p = 0,004
	P_(3–4)		0,35	0,65	0,63	0,66
5	Репликация (–)/Replication (–)	n = 16	87 (82–90)	8,0 (5,0–11,0)	2,4 (2,0–3,0)	10,0 (7,4–15,0)
6	Репликация (+)/Replication (+)	n = 15	83 (81–86)	7,0 (5,0–10,0)	3,5 (2,0–7,5)	9,7 (6,5–15,0)
	P_(5–6)		0,31	0,48	0,11	0,77
Группы сравнения/Comparison groups						
	Алкогольный ЦП Alcoholic LC	n = 7	85 (84–86) p = 0,14	11,0 (8,0–11) p = 0,00018	3,0 (2,0–5,0) p = 0,045	7,8 (6,4–11,0) p = 0,00013
	Билиарный/аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC	n = 13	83 (81–86) p = 0,033	7,0 (5,0–10,0) p = 0,004	4,1 (3,0–6,0) p = 0,0002	12,0 (7,9–18,0) p = 0,004

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). кМо, пМо и нМо — классические, промежуточные и неклассические моноциты, соответственно. P — достоверность различий между донорами и больными;

P_(3–4) — достоверность различий между подгруппами с HCV- и HBV/HDV-ассоциированным ЦП; P_(5–6) — достоверность различий между подгруппами с наличием и отсутствием репликации вируса. U-критерий Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ–UQ). cMo, iMo and nMo are classical, intermediate and non-classical monocytes, respectively. P — the significance of differences between donors and patients; P_(3–4) — the significance of differences between subgroups with HCV- and HBV/HDV-associated LC; P_(5–6) — the significance of differences between subgroups with and without viral replication. Mann–Whitney U-test.

Оценка субпопуляций моноцитов при вирусном ЦП (табл. 3) показала достоверное увеличение доли пМо и нМо, а также тенденцию к снижению относительного содержания кМо и двукратное снижение индекса кМо/пМо. Сравнение пациентов с HCV- и HBV/(HDV)-ассоциированным ЦП не выявило различий: обе подгруппы характеризовались сходными изменениями субпопуляционной структуры моноцитов и индекса кМо/пМо. Увеличение доли пМо и нМо и снижение индекса кМ/пМо не было обусловлено репликацией вируса, поскольку в подгруппах с наличием и отсутствием вирусной репликации содержание и соотношение субпопуляций моноцитов было сопоставимо. Учитывая эти факты, больные с HCV- и HBV/(HDV), независимо от фазы репликации вируса, были объединены в дальнейших исследованиях в общую группу.

Изменения субпопуляционной структуры моноцитов в группах сравнения в целом были сходными. Из особенностей можно отметить более выраженное по сравнению с донорами снижение кМн у пациентов с билиарным/аутоиммунным ЦП ($pU = 0,033$). Кроме того, в сравнении с вирусным ЦП пациенты с алкогольным и билиарным/аутоиммунным ЦП характеризовались более высоким содержанием пМо и нМо соответственно, но эти различия не были статистически значимы.

Сопряженность субпопуляций моноцитов с маркерами печеночных повреждений

Анализ сопряженности субпопуляций моноцитов (табл. 4) с лабораторными индикаторами, отражающими повреждения печеночных клеток (уровень билирубина, ЛДГ, АСТ/АЛТ) и снижение белково-синтезирующей функции печени (альбумин), выявил у больных вирусным ЦП наличие прямой корреляционной связи пМо с концентрацией общего билирубина ($r = 0,48$; $p = 0,011$), индексом АСТ/АЛТ ($r = 0,47$; $p = 0,016$) и уровнем ЛДГ ($r = 0,47$; $p = 0,02$) и выраженной обратной корреляции пМо с уровнем альбумина ($r = -0,57$; $p = 0,002$). В то же время относительное содержание кМо и их отношение с пМо находились в обратной корреляционной зависимости с индексом АСТ/АЛТ.

При алкогольном ЦП таких сопряженностей не наблюдалось, тогда как при билиарном/аутоиммунном ЦП на уровне выраженного тренда доля пМо обратно коррелировала с индексом АСТ/АЛТ ($r = -0,55$; $p = 0,08$), а содержание нМо находилось в прямой взаимосвязи с концентрацией альбумина ($r = 0,52$; $p = 0,09$). Таким образом, прямая сопряженность пМо с повреждением печени и снижением ее белкосинтезирующей функции была характерна для больных вирусным ЦП и не прослеживалась при алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП.

Таблица 4. Корреляционные связи субпопуляций моноцитов с лабораторными индикаторами поражения печени

Table 4. Correlations between monocyte subsets and laboratory indicators of liver injury

Биохимические маркеры Biochemical markers	Вирусный ЦП Viral LC n = 31	Алкогольный ЦП Alcoholic LC n = 7	Билиарный/аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC n = 13
Общий билирубин/Total bilirubin			
кМо/сМо	-0,23 (0,24)	-0,15 (0,47)	0,24 (0,47)
пМо/iМо	0,48 (0,011)	0,03 (0,95)	-0,18 (0,58)
нМо/nМо	0,15 (0,52)	0,15 (0,77)	-0,40 (0,21)
кМо/пМо сМо/iМо	-0,23 (0,025)	-0,15 (0,77)	0,24 (0,47)
АСТ/АЛТ AST/ALT			
кМо/сМо	-0,52 (0,006)	0,39 (0,43)	0,21 (0,52)
пМо/iМо	0,47 (0,016)	-0,09 (0,86)	-0,55 (0,08)
нМо/nМо	0,06 (0,77)	0,45 (0,36)	-0,35 (0,27)
кМо/пМо сМо/iМо	-0,53 (0,049)	0,39 (0,43)	0,20 (0,50)
ЛДГ/LDH			
кМо/сМо	-0,04 (0,82)	0,11 (0,55)	-0,36 (0,27)
пМо/iМо	0,47 (0,02)	-0,3 (0,60)	0,06 (0,87)
нМо/nМо	0,19 (0,36)	-0,3 (0,58)	0,28 (0,39)
кМо/пМо сМо/iМо	-0,04 (0,8)	0,11 (0,85)	-0,36 (0,27)
Альбумин/Albumen			
кМо/сМо	0,13 (0,50)	-0,11 (0,55)	0,07 (0,84)
пМо/iМо	-0,57 (0,002)	0,10 (0,86)	-0,12 (0,51)
нМо/nМо	-0,22 (0,26)	0,11 (0,85)	0,52 (0,09)
кМо/пМо сМо/iМо	0,13 (0,50)	-0,11 (0,85)	0,06 (0,84)

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции по Спирмену и их достоверность (в скобках).

Note. The Spearman correlation coefficients and their significance (in brackets) are presented.

Сопряженность циркулирующих моноцитов с тяжестью ЦП

При сравнении пациентов с компенсированным и декомпенсированным вирусным ЦП (табл. 5) более выраженные изменения субпопуляционного состава моноцитов выявлялись у пациентов с большей тяжестью (класс В+С по шкале Чайлда–Пью). Так, достоверное снижение кМо регистрировалось только у больных с классом В+С, тогда как в группе с классом А проявлялось в виде тренда. Кроме того, пациенты с декомпенсированным вирусным ЦП отличались достоверно более высоким содержанием пМо и более низким индексом кМо/пМо.

В группах сравнения таких закономерностей не прослеживались. Напротив, при алкогольном ЦП содержание пМо было более высоким у пациентов с классом А, чем с классом В+С, а при билиарном/аутоиммунном ЦП доля нМо у пациентов с классом А превышала таковую у пациентов с классом В+С, хотя эти различия проявлялись в виде тенденции. Индекс соотношения кМо/пМо при алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП в подгруппах с компенсированным и декомпенсированным ЦП значимо не различался.

Вовлечение субпопуляций Мо в прогрессию заболевания при вирусном ЦП подтверждалось также наличием прямой корреляции (табл. 6) балла Чайлда–Пью с относительным содержанием пМо ($r_s = 0,57$; $p = 0,001$) и обратной корреляции с долей кМо ($r_s = -0,35$; $p = 0,059$) и индексом кМо/пМо ($r_s = -0,56$; $p = 0,01$). Схожие

результаты получены при анализе корреляций с баллом MELD, который находился в прямой сопряженности с долей пМо ($r_s = 0,41$; $p = 0,033$) и обратной — с индексом кМо/пМо ($r_s = -0,40$; $p = 0,039$). Анализ в группах сравнения показал, что у пациентов с алкогольным ЦП содержание пМо обратно коррелировало с баллом Чайлда–Пью и особенно MELD. Соответственно, между индексом кМо/пМо и баллом MELD выявлялась сильная прямая корреляция ($r_s = 0,94$; $p = 0,002$). Ассоциация кМо с тяжестью по шкале Чайлда–Пью также носила характер отрицательной связи ($r_s = -0,37$; $p = 0,041$). В группе с билиарным/аутоиммунным ЦП тяжесть заболевания обратно коррелировала с относительным содержанием нМо, что проявлялось в виде тренда в отношении балла тяжести по Чайлда–Пью ($p = 0,09$) и сильной достоверной корреляции с баллом MELD ($r_s = -0,76$; $p = 0,006$).

Сопряженность субпопуляций моноцитов с отдаленным ответом на терапию/прогрессией ЦП

Поскольку большинство рекрутированных пациентов после проведения комплексной терапии имели результаты повторного обследования на период 12-месячного наблюдения, одной из задач стала оценка прогностической значимости исследуемых субпопуляций моноцитов в качестве предиктора отдаленного ответа/прогрессии заболевания. Стабилизация или уменьшение тяжести заболевания (снижение балла Чайлда–Пью) через 12 мес. после терапии

Таблица 5. Субпопуляции моноцитов у больных с различной тяжестью ЦП по шкале Чайлда–Пью

Table 5. Monocytes subsets in patients with different severity of LC according to the Child–Pugh scale

Группы Groups	n	Субпопуляции моноцитов, % Monocyte subsets, %			Соотношение кМо/пМо сМо/иМо ratio
		кМо сМо	пМо иМо	нМо пМо	
Доноры/Donors	n = 22	89 (83–91)	4,0 (3,0–5,0)	2,0 (1,0–3,0)	22 (16–39)
Вирусный ЦП/Viral LC					
– class A	n = 21	85 (81–90)	6,0 (5,0–9,0)**	2,5 (2,0–4,0)*	15 (9,3–19)**
– class B+C	n = 10	82 (79–87)*	10 (8,0–13)**	3,0 (2,0–6,0)**	7,9 (6,5–10)**
PU (A vs B+C)		0,67	0,02	0,53	0,02
Алкогольный ЦП/Alcoholic LC					
– class A	n = 3	85 (85–88)	11 (10–18)**	2,0 (2,0–5,0)	7,7 (4,9–8,5)**
– class B+C	n = 4	85 (77–85)	9,5 (7,0–11)**	3,0 (2,5–4,5)*	9,2 (7,1–12)**
PU (A vs B+C)		0,27	0,27	0,45	0,28
Билиарный/аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC					
– class A	n = 7	82 (81–88)	6,0 (3,0–8,6)	5,0 (4,1–13)**	14 (9,5–30)
– class B+C	n = 6	84 (79–86)	8,5 (5,0–12)**	3,5 (2,0–4,0)	10 (7,1–17)*
PU (A vs B+C)		0,83	0,34	0,06	0,25

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (LQ–UQ). * ** — $p < 0,05$ и $p < 0,01$ достоверность различий между донорами и больными; PU — достоверность различий между группами Чайлда–Пью класса А и класса В+С, U-критерий Манна–Уитни.

Note. Data are presented as median (Me) and interquartile range (LQ–UQ). * ** — $p < 0,05$ and $p < 0,01$ — the significance of differences between donors and patients; PU — the significance of differences between the groups Child–Pugh class A and class B+C, Mann–Whitney U-test.

Таблица 6. Корреляционные связи субпопуляций моноцитов с тяжестью заболевания больных ЦП

Table 6. Correlations between monocyte subsets and disease severity of LC patients

Группы/маркеры Groups/markers	Вирусный ЦП Viral LC n = 31	Алкогольный ЦП Alcoholic LC n = 7	Билиарный/аутоиммунный ЦП Biliary/autoimmune LC n = 13
Корреляция с баллом Чайлда–Пью/Correlation with the Child–Pugh score			
кМо/сМо	–0,35 (0,059)	–0,37 (0,041)	–0,13 (0,67)
пМо/iМо	0,57 (0,001)	–0,52 (0,20)	0,13 (0,69)
нМо/nМо	0,30 (0,11)	0,13 (0,78)	–0,49 (0,09)
кМо/пМо сМо/iМо	–0,56 (0,01)	0,56 (0,18)	–0,18 (0,56)
Корреляция с баллом MELD/Correlation with the MELD score			
кМо/сМо	–0,24 (0,23)	–0,39 (0,38)	0,16 (0,63)
пМо/iМо	0,41 (0,033)	–0,93 (0,002)	0,028 (0,93)
нМо/nМо	0,05 (0,80)	–0,09 (0,84)	–0,76 (0,006)
кМо/пМо сМо/iМо	–0,40 (0,039)	0,94 (0,0018)	–0,09 (0,79)

Примечание. Представлены коэффициенты корреляции по Спирмену и их достоверность (в скобках).

Note. The Spearman correlation coefficients and their significance (in brackets) are presented.

при вирусном ЦП регистрировались у 21 из 27 больных. Соответственно, нарастание тяжести, свидетельствующее о прогрессии ЦП, было отмечено только у 6 пациентов (22% случаев). В группе с алкогольным ЦП прогрессии заболевания ни у одного из 7 пролеченных пациентов не наблюдалось, а в группе с билиарным/аутоиммунным ЦП выявлялось лишь у одного из 11 пациентов (9% случаев). Таким образом, пациенты с вирусным ЦП менее эффективно отвечали на проводимое комплексное лечение по сравнению с больными из групп сравнения. Прогрессия ЦП вирусной этиологии регистрировалась как у пациентов с компенсированной (n = 3), так и декомпенсированной формой заболевания (n = 3) и не была связана с большей тяжестью больных вирусным ЦП (табл. 1).

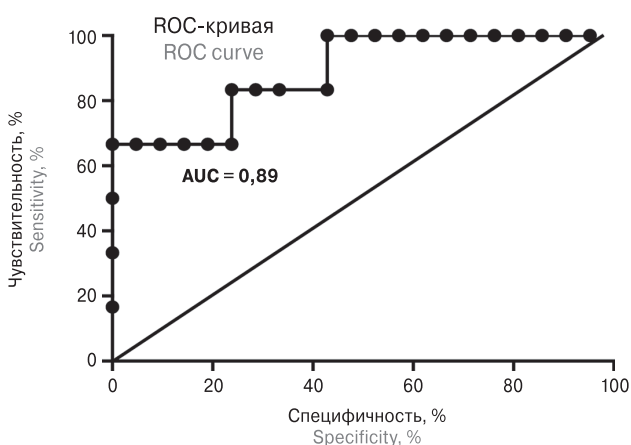
**Рисунок. Прогностическая значимость соотношения кМо/пМо в оценке прогрессии вирусного ЦП через 12 мес. после комплексной терапии (ROC-анализ)**

Figure. The prognostic significance of the cMo/iMo ratio for evaluating viral LC progression 12 months after complex therapy (ROC analysis)

Сопоставление субпопуляций моноцитов в группах сравнения показало, что пациенты с прогрессией заболевания при обследовании до начала терапии характеризовались тенденцией к меньшему содержанию кМо (p = 0,059), достоверно более высоким количеством пМо и двукратно меньшим индексом соотношения кМо/пМо (данные не представлены).

Проведение ROC-анализа показало (табл. 7), что прогностические модели, основанные на оценке кМо, пМо и индекса кМо/пМо у больных вирусным ЦП, характеризовались высокой точностью прогноза при использовании в качестве предикторов прогрессии заболевания, поскольку площадь под кривой превышала 0,75 и была наибольшей для индекса кМо/пМо (AUC = 0,89; рис.). При значениях индекса < 9,5 прогрессия прогнозировалась с чувствительностью 83,3 и специфичностью 76,2%. Важно отметить, что балл Чайлда–Пью и MELD оказались менее эффективными маркерами в качестве предикторов прогрессии ЦП после комплексной терапии в сравнении с индексом кМо/пМо.

Обсуждение

Способность моноцитов при ХЗП мигрировать из периферической крови в печень и дифференцироваться в различные функциональные типы макрофагов, участвующих в регуляции воспаления, образования фиброзной ткани и ее деградации, а также гетерогенность циркулирующих моноцитов по миграционной, функциональной и дифференцировочной способности свидетельствует о патогенетической [3, 19] и потенциальной прогностической значимости этих клеток в качестве индикаторов воспалительного процесса и прогрессии заболевания [8]. Тем не менее сведения об особенностях моноцитарного паттерна в зависимости от этиологии и тя-

жести ЦП, особенно вирусного генеза, остаются малочисленными и зачастую противоречивыми.

Проведенные нами исследования продемонстрировали возрастание относительного количества моноцитов, в том числе пМо и нМо и снижение кМо у больных вирусными ЦП и показали, что 1) изменения в субпопуляционной структуре циркулирующих моноцитов на стадии ЦП не зависят от типа вирусной инфекции (HCV vs HBV/HDV) и репликации вируса и 2) аналогичные изменения в моноцитарном звене наблюдаются и при других формах ЦП, в частности, алкогольном и билиарном/аутоиммунном ЦП.

Полученные нами результаты в группах сравнения согласуются с данными литературы о повышенном содержании пМо при первичном билиарном циррозе [11] и алкогольном ЦП [4, 10]. Относительно HBV/HDV-ассоциированной инфекции, имеющиеся в литературе данные ограничены сообщением о повышенном содержании пМо при активном течении хронического гепатита В [17], а также возрастании общей популяции CD16⁺-моноцитов в смешанной группе пациентов, включающей больных хроническим гепатитом В и С на стадии фиброза и ЦП [19]. Соответственно, нами впервые продемонстрировано увеличение обеих субпопуляций CD16⁺-моноцитов (пМо и нМо) в изолированной группе пациентов с HBV/HDV-инфекцией на стадии ЦП. Что касается HCV-ассоциированного ЦП, V.L. Gadd и соавт. не выявили увеличения субпопуляций CD16⁺-моноцитов при HCV-ассоциированных ХЗП, что может быть отчасти связано с включением в исследование значительной доли пациентов на стадии фиброза [6]. Наряду с этим, имеются сообщения о повышенном содержании пМо в смешанной группе больных ЦП, включающей около 20% пациентов с ЦП, обусловленным HCV-инфекцией [4]. С этих позиций наши результаты однозначно демонстрируют увеличение промежуточных и неклассических моноцитов у больных с HCV-

ассоциированным ЦП. При этом важным моментом является тот факт, что на стадии ЦП увеличения субпопуляций CD16⁺-моноцитов при HCV- и HBV-инфекции происходит в одинаковой степени и не связано с репликацией вируса.

Возрастание CD16⁺-моноцитов описано при многих хронических заболеваниях, включая сердечно-сосудистую патологию [14]. Тем не менее экспансия этих клеток при вирусных ЦП, по-видимому, не является исключительно следствием коморбидности, поскольку по данным литературы доля CD16⁺-моноцитов коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов и клинической прогрессией заболевания [19]. Также показано, что CD16⁺-моноциты обладают более высокой (по сравнению с классическими CD14⁺CD16⁻-моноцитами) способностью к трансэндотелиальной миграции [10], секреции цитокинов и хемокинов с провоспалительной и профиброгенной активностью (TNF α , IL-6, CXCL8/IL-8, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL5 и IL-13), активации звездчатых клеток и Th1-ответа [10, 11, 19]. Тем не менее и в этом аспекте данные достаточно противоречивы и включают сообщения о прямой сопряженности CD16⁺-моноцитов с прогрессией заболевания [11, 17, 19], обратной зависимости [4, 12] и отсутствии таковой [6].

Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о разнонаправленных эффектах кМо и пМо при вирусном ЦП, в частности о негативном эффекте пМо и протективном кМо. Характерно, что прямая сопряженность пМо с маркерами повреждения/недостаточности печеночных клеток и тяжестью ЦП была характерна для вирусного ЦП и не выявлялась в группах сравнения. Напротив, при алкогольном ЦП тяжесть заболевания обратно коррелирует с содержанием пМо, а при билиарном/аутоиммунном ЦП — с долей нМо, свидетельствуя в пользу протективной активности субпопуляций CD16⁺-моноцитов.

Таблица 7. Прогностическая значимость субпопуляций моноцитов, соотношения кМо/пМо, шкал Чайлда–Пью и MELD в качестве предикторов отдаленного ответа/прогрессии вирусного ЦП

Table 7. Comparative characteristics of the prognostic significance of monocyte subsets, cMo/iMo ratio, Child–Pugh and MELD scores as a predictor for long-term response/progression of viral LC

Параметры Parameters	AUC (P value)	95% доверительный интервал Confidence interval	Пороговое значение Threshold value	SN/SP, %	Отношение правдоподобия Likelihood ratio
кМо/сМо	0,76 (0,054)	0,57–0,95	< 84,5%	83/62	2,19
пМо/iМо	0,82 (0,016)	0,65–0,99	> 8,5%	67/71,4	2,33
кМо/пМо сМо/iМо	0,89 (0,004)	0,74–1,04	< 9,5	83,3/76,2	3,50
Балл Чайлда–Пью Child–Pugh score	0,74 (0,080)	0,51–0,97	> 6,5	50/70	1,67
Балл MELD MELD score	0,78 (0,040)	0,59–0,98	> 12,9	83/66	2,50

Примечание. AUC — площадь под кривой, SN/SP — чувствительность/специфичность.

Note. AUC — area under curve, SN/SP — sensitivity/ specificity.

Выявление разными авторами как прямой, так и обратной сопряженности пМо или нМо с тяжестью/клинической прогрессией заболевания позволяет предполагать, что функциональная активность этих субпопуляций может существенно различаться в зависимости от стадии заболевания и этиологического фактора. Так, на начальных стадиях ХЗП моноциты характеризуются признаками активации и высокой провоспалительной активности, тогда как на более продвинутых и, особенно, декомпенсированных стадиях ЦП проявляют противовоспалительные свойства, ассоциированные с усилением экспрессии MERTK и снижением экспрессии HLA-DR, продукции активных метаболитов кислорода и провоспалительных цитокинов, что, в конечном счете, обуславливает потерю способности к защите от инфекции [3, 13]. В нашем исследовании пациенты с вирусным ЦП не отличались от больных групп сравнения (алкогольный и билиарный/аутоиммунный ЦП) по медианным значениям балла Чайлда–Пью или MELD. Тем не менее прямая сопряженность пМо с тяжестью при вирусном ЦП ассоциировалась с меньшей долей пациентов с декомпенсированным ЦП, чем при алкогольном ЦП (32 против 57%), при котором пМо находились в обратной зависимости с баллом тяжести. Полученные результаты также не исключают вклад самой вирусной инфекции в детерминирование функциональной активности отдельных субпопуляций моноцитов и их сопряженность с тяжестью заболевания. В настоящей работе мы не оценивали функциональный фенотип моноцитов. Это, с одной стороны, является серьезным ограничением, с другой — определяет направление будущих исследований.

Одним из важных этапов работы стала попытка оценить прогностическую значимость субпопуляций моноцитов в качестве предиктора прогрессии вирусного ЦП через 12 мес. после комплексного лечения. Как выяснилось, пациенты с прогрессией вирусного ЦП исходно (до проведения терапии) по субпопуляционной структуре моноцитов отличались от больных со стабильным течением/снижением тяжести.

Соответственно, по результатам ROC-анализа, прогностические модели, основанные на определении субпопуляций моноцитов и их соотношения, характеризовались «хорошим» (для кМо) и «очень хорошим» (для пМо и, особенно, для индекса кМо/пМо) качеством при прогнозировании риска прогрессии заболевания.

Необходимость прогностических моделей при ЦП традиционно связывают с оптимизацией алгоритма ведения пациентов в листе ожидания трансплантации печени. Основными инструментами прогнозирования для этих целей являются мультифакториальные шкалы оценки тяжести — шкала Чайлда–Пью и MELD. Однако данные шкалы предназначены в большей степени для оценки риска летального исхода и характеризуются недостаточной эффективностью при индивидуальном прогнозе характера течения заболевания [1, 5]. В литературе также имеются сообщения о связи моноцитов и их функций с риском летального исхода [4, 6]. Более того, С.С. Cardoso и соавт. продемонстрировали прогностическую значимость кМо и пМо в отношении риска 3-месячной летальности у пациентов с декомпенсированным ЦП в смешанной выборке с преобладанием алкогольного ЦП [4]. В нашей выборке более половины пациентов имели компенсированную стадию ЦП (класс А), а пациенты с декомпенсированным ЦП были представлены преимущественно больными с классом В. Соответственно, нами впервые 1) продемонстрирована возможность прогноза прогрессии на более ранних стадиях ЦП, 2) показана возможность такого прогноза у пациентов с вирусным ЦП, и 3) в качестве оптимального предиктора прогрессии идентифицирован индекс соотношения кМо/пМо.

В целом полученные результаты свидетельствуют, что, в отличие от пациентов с алкогольным и билиарным/аутоиммунным ЦП, у пациентов с вирусным ЦП возрастание пМо ассоциировано с выраженностью повреждений печени и тяжестью заболевания, что обосновывает необходимость дифференцированного подхода к разработке прогностических моделей и иммунотерапевтических стратегий при вирусных ЦП.

Список литературы/References

1. Лурье Ю.Э., Метелин А.В., Кузнецова А.Е. Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2014. № 2. С. 48–58. [Lurye Yu.E., Metelin A.V., Kuznetsova A.E. Modern predictive models of survival of patients with end-stages liver diseases. *Klinicheskaja i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and Experimental Surgery (Russia)*, 2014, no. 2, pp. 48–58. (In Russ.)]
2. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 61, no. 6, pp. 1385–1396. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010
3. Bernsmeier C., van der Merwe S., Perianin A. Innate immune cells in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2020, vol. 73, no. 1, pp. 186–201. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.027
4. Cardoso C.C., Mاتيollo C., Pereira C.H.J., Fonseca J.S., Alves H.E.L., da Silva O.M., Menegassi V.S., Dos Santos C.R., Moraes A.C.R., Schiavon L.L., Santos-Silva M.C. Patterns of dendritic cell and monocyte subsets are associated with disease severity and mortality in liver cirrhosis patients. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1: 5923. doi: 10.1038/s41598-021-85148-y
5. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo M., Rolles K., Patch D., Burroughs A.K. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2006, vol. 12, no. 7, pp. 1049–1061. doi: 10.1002/lt.20824

6. Gadd V.L., Patel P.J., Jose S., Horsfall L., Powell E.E., Irvine K.M. Altered peripheral blood monocyte phenotype and function in chronic liver disease: implications for hepatic recruitment and systemic inflammation. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6: e0157771. doi: 10.1371/journal.pone.0157771
7. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2020, vol. 5, no. 3, pp. 245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
8. Irvine K.M., Ratnasekera L., Powell E.E., Hume D.A. Causes and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 293. doi: 10.3389/fimmu.2019.00293
9. Jakubzick C.V., Randolph G.J., Henson P.M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 349–362. doi: 10.1038/nri.2017.28
10. Liaskou E., Zimmermann H.W., Li K.K., Oo Y.H., Suresh S., Stamataki Z., Qureshi O., Lalor P.F., Shaw J., Syn W.K., Curbishley S.M., Adams D.H. Monocyte subsets in human liver disease show distinct phenotypic and functional characteristics. *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 1, pp. 385–398. doi: 10.1002/hep.26016
11. Peng A., Ke P., Zhao R., Lu X., Zhang C., Huang X., Tian G., Huang J., Wang J., Invernizzi P., Chen Q., Zhuang J. Elevated circulating CD14^{low}CD16⁺ monocyte subset in primary biliary cirrhosis correlates with liver injury and promotes Th1 polarization. *Clin. Exp. Med.*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 511–521. doi: 10.1007/s10238-015-0381-2
12. Rasmussen E.B., Eriksen L.L., Greisen S.R., Hansen A.L., Carstensen M., Sandahl T.D., Stoy S., Kragstrup T.W. Diminished non-classical monocytes in the blood associate with disease severity in alcoholic hepatitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2021, vol. 14, pp. 259–267. doi: 10.2147/CEG.S299775
13. Riva A., Mehta G. Regulation of monocyte-macrophage responses in cirrhosis — role of innate immune programming and checkpoint receptors. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 167. doi: 10.3389/fimmu.2019.00167
14. Rogacev K.S., Cremers B., Zawada A.M., Seiler S., Binder N., Ege P., Grobe-Dunker G., Heisel I., Hornof F., Jeken J., Rebling N.M., Ulrich C., Schelle B., Bohm M., Fliser D., Heine G.H. CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 60, no. 16, pp. 1512–1520. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.019
15. Shevela E.Y., Starostina N.M., Pal'tsev A.I., Shipunov M.V., Zheltova O.I., Meledina I.V., Khvan L.A., Leplina O.Y., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kozlov V.A. Efficiency of cell therapy in liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, vol. 160, no. 4, pp. 542–547. doi: 10.1007/s10517-016-3215-7
16. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.-C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 5, pp. 16–31. doi: 10.1182/blood-2010-12-326355
17. Zhang J.-Y., Zou Z.-S., Huang A., Zhang Z., Fu J.-L., Xu X.-S., Chen L.-M., Li B.-S., Wang F.-S. Hyper-activated pro-inflammatory CD16 monocytes correlate with the severity of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 3: e17484. doi: 10.1371/journal.pone.0017484
18. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N., Leenen P.J.M., Liu Y.-J., MacPherson G., Randolph G.J., Scherberich J., Schmitz J., Shortman K., Sozzani S., Strobl H., Zembala M., Austyn J.M., Lutz M.B. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 16, pp. 74–80. doi: 10.1182/blood-2010-02-258558
19. Zimmermann H.W., Seidler S., Nattermann J., Gassler N., Hellerbrand C., Zerneck A., Tischendorf J.J.W., Luedde T., Weiskirchen R., Trautwein C., Tacke F. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14⁺CD16⁺ monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 6: e11049. doi: 10.1371/journal.pone.0011049

Авторы:

Леплина О.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Тихонова М.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Меледина И.В., к.м.н., зав. отделением иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Желтова О.И., к.м.н., врач-иммунолог отделения иммунологии клиники иммунопатологии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Шевела Е.Я., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Останин А.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия;

Черных Е.Р., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия.

Authors:

Leplina O.Yu., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Tikhonova M.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Meledina I.V., PhD (Medicine), Head of the Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Zheltova O.I., PhD (Medicine), Immunologist, Immunology Department, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Shevela E.Ya., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Chernykh E.R., PhD, MD (Medicine), Professor, RAS Corresponding Member, Head of the Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.